

ÜBER SYNTHESEN
VON THIOPHENVERBINDUNGEN

von

ERICH ROSE

aus Düsseldorf

1961

Über Synthesen von
Thiophenverbindungen



Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
E r i c h R o s e
aus Düsseldorf



Als Dissertation genehmigt von der Naturwissen-
schaftlichen Fakultät der Universität Erlangen.

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Februar 1961

Dekan: Universitätsprofessor Dr.G.Hesse

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr.H.Fießelmann

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr.G.Hesse

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. Hans Fießelmann,
danke ich herzlich für die Anregung zu
dieser Arbeit und für die wertvollen
Ratschläge bei ihrer Durchführung.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zusammenfassung	1
<u>Theoretischer Teil</u>	
Einleitung	2
Umsetzung von Benzylmerkaptan mit Acetylendicarbonsäuredimethylester	7
Umsetzungen von Benzylmerkaptan, Thiophenol, 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol mit α , β -Di- halogenfettsäureester und Deutung der dabei auftretenden Disulfidbildungen	8
Umsetzungen von Phenol mit α , β -Dibrompropionsäureester	13
<u>2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian</u> Darstellung und Umsetzungen	15
mit Acetylendicarbonsäuredimethylester	16
mit Phenylpropiolsäuremethylester	18
mit α , β -Dichlorbuttersäuremethylester	20
mit Propiolsäuremethylester	23
<u>2,5-Dihydroxy-1,4-dithian</u> Darstellung und Umsetzungen	26
mit Acetylendicarbonsäuredimethylester	27
mit Phenylpropiolsäuremethylester	29
<u>2,5-Dimerkaptomethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian</u> Darstellung und Umsetzungen	33
mit Acetylendicarbonsäuredimethylester	34

	Seite
mit Phenylpropiolsäuremethylester	35
mit α , β -Dichlorhydrozimtsäuremethylester	36
mit Propiolsäuremethylester	37
<u>Phenacylmerkaptan</u> Darstellung und Umsetzung	38
mit Acetylendicarbonsäuredimethylester	39
<u>Übersicht</u> über die mit α -Merkapto-carbonyl- Verbindungen erhaltenen Thiophene <u>Tabelle I</u>	41
<u>Diskussion der Reaktionsmechanismen</u>	43
<u>Diphenacylsulfid</u> Darstellung und Umsetzungen	53
mit Glyoxal	54
mit Phenylglyoxal	55
mit Diacetyl	55
mit Benzil	56
mit Glyoxylsäurebutylester	57
mit Mesoxalsäurediäthylester	58
mit Oxalsäuredibutylester	58
<u>Diacetonylsulfid</u> Darstellung und Umsetzungen	59
mit Glyoxal	60
mit Phenylglyoxal	61
<u>Carbomethoxymethyl-phenacylsulfid</u> Darstellung und Umsetzungen	62
mit Benzil	62

	Seite
mit Glyoxylsäurebutylester	63
mit Mesoxalsäurediäthylester	65
Umsetzung von Thiodiglycolsäuredimethylester mit Glyoxylsäurebutylester	66
<u>Übersicht</u> über die mit Thioäther erhaltene Thiophen- und 3,4-Dihydroxy-thiophan-Verbindungen <u>Tabelle II</u>	68
<u>Diskussion der Reaktionsmechanismen</u>	70
<u>Übersicht</u> über die erhaltenen Thiophencarbon- säuren und Azine <u>Tabelle III u. IV</u>	78
 <u>Experimenteller Teil</u>	
α,α'-Dibenzylmerkpto-bernsteinsäuredimethylester	79
Umsetzung von α,β-Dibrombernsteinsäuredimethylester	
a.) mit Benzylmerkptan	79
b.) mit 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol	81
α-Chlor-β-benzylmerkpto-propionsäuremethylester	81
α-Chlor-β-phenylmerkpto-propionsäuremethylester	82
α-Brom-β-[4-chlor-3,6-dimethyl-phenyl]-merkpto- propionsäuremethylester	83
β-Phenoxy-milchsäure	83
α,β-Diphenoxy-propionsäure	84
2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian	85
3-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-acetyl-thiophen	85
3-Hydroxy-5-carboxy-2-acetyl-thiophen	86
Azin des 3-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-acetyl-thiophens	87
3-Hydroxy-5-phenyl-2-acetyl-thiophen	87
β-Acetonylmerkpto-zimtsäuremethylester	88
Azin des 3-Hydroxy-5-phenyl-2-acetyl-thiophens	89
3-Hydroxy-5-methyl-2-acetyl-thiophen	89
Azin des 3-Hydroxy-5-methyl-2-acetyl-thiophens	90
3-Hydroxy-2-acetyl-thiophen	90
β-Acetonylmerkpto-acrylsäuremethylester	92
Azin des 3-Hydroxy-2-acetyl-thiophens	92

	Seite
2,5-Dihydroxy-1,4-dithian	93
3-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-formyl-thiophen	93
Azin des 3-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-formyl-thiophens	95
3-Hydroxy-5-carboxy-2-formyl-thiophen	95
3-Hydroxy-5-phenyl-2-formyl-thiophen	96
3-Carbomethoxy-2-phenyl-thiophen	97
3-Carboxy-2-phenyl-thiophen	97
Azin des 3-Hydroxy-5-phenyl-2-formyl-thiophens	98
Bis-[3-hydroxy-5-carbomethoxy-thienyl-(2)]-keton	99
Bis-[3-hydroxy-5-phenyl-thienyl-(2)]-keton	100
B-[Acetonyl-1,3-dimerkapto]-bis-acrylsäuremethylester	101
Phenacylmerkaptan	103
3-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-benzoyl-thiophen	103
α -Phenacylmerkapto-fumarsäuredimethylester	104
3-Hydroxy-5-carboxy-2-benzoyl-thiophen	104
Diphenacylsulfid	105
2,5-Dibenzoyl-thiophen	106
3-Phenyl-2,5-dibenzoyl-thiophen	106
3,4-Dihydroxy-3,4-dimethyl-2,5-dibenzoyl-thiophan	107
und 3,4-Diacetylderivat	108
3,4-Dihydroxy-3,4-diphenyl-2,5-dibenzoyl-thiophan	108
3-Hydroxy-2,5-dibenzoyl-thiophen	109
3-Hydroxy-4-carbäthoxy-2,5-dibenzoyl-thiophen	110
3,4-Dihydroxy-2,5-dibenzoyl-thiophen	110
2,5-Diacetyl-thiophen	111
3-Phenyl-2,5-diacetyl-thiophen	112
Carbomethoxymethyl-phenacylsulfid	113
3,4-Diphenyl-5-carbomethoxy-2-benzoyl-thiophen	114
3,4-Diphenyl-5-carboxy-2-benzoyl-thiophen	114
4-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-benzoyl-thiophen	115
4-Hydroxy-5-carboxy-2-benzoyl-thiophen	116
4-Hydroxy-3,5-dicarbomethoxy-2-benzoyl-thiophen	117
3-Hydroxy-2,5-dicarbomethoxy-thiophen	117
Literaturangaben	119

Z u s a m m e n f a s s u n g

In der vorliegenden Arbeit wird zunächst die Anlagerung von Benzylmerkaptan an Acetylendicarbonsäureester beschrieben. Versuche, über diese Anlagerungsverbindung unter Ringschluß zu einer Thiophenverbindung zu gelangen, verliefen ergebnislos. Für die bei Umsetzungen von α,β -Dibrombernsteinsäureester mit Benzylmerkaptan bzw. 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol überraschend auftretenden Disulfidbildungen konnte eine Deutung gegeben werden. Im Rahmen dieser Versuche zeigte es sich, Daß Thiophenol und Benzylmerkaptan mittels Piperidin recht glatt an α -Chloracrylsäureester angelagert werden können.

Im weiteren Verlauf der Arbeit gelang es uns, durch Umsetzungen von 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian, 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian, 2,5-Dimerkaptomethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian und Phenacylmerkaptan mit dreifach ungesättigten Carbonsäureester, wie Acetylendicarbonsäureester, Phenylpropiolsäureester und Propiolsäureester eine Reihe bisher nicht zugänglicher 3-Hydroxy-2-acyl-thiophenverbindungen darzustellen.

Im zweiten Teil der Arbeit konnten wir dann zeigen, daß sich der Anwendungsbereich der Hinsberg'schen Thiophensynthesen mit Thiodiglycolsäureester und 1,2-Dicarbonylverbindungen unter Verwendung anderer, geeigneter Schwefelkomponenten stark erweitern läßt. So konnten wir unter Verwendung von Diphenacylsulfid, Diacetonysulfid und Carbo-methoxymethyl-phenacylsulfid eine Reihe neuer Thiophenverbindungen gewinnen.

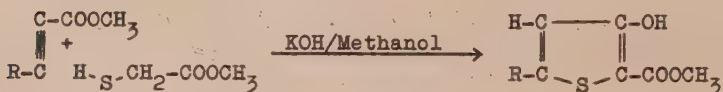
Theoretischer Teil

Einleitung. Während in der Benzol-Chemie der Aufbau von Derivaten durchweg aus Benzol selbst möglich und zweckmäßig ist, ist dieser Weg beim Thiophen in vielen Fällen nicht gangbar. Deshalb kommt in der Thiophen-Chemie den Synthesen von Derivaten unter gleichzeitigem Aufbau des Grundkörpers erhöhte Bedeutung zu. In vielen Fällen stellen sie die einzige Möglichkeit dar, entsprechende Thiophenverbindungen überhaupt darzustellen. So ist es auch das Ziel dieser Arbeit, durch Ringschluß zweier Komponenten, einer schwefelhaltigen und einer schwefelfreien, zu neuen, bisher nicht zugänglichen Verbindungen des Thiophens zu gelangen.

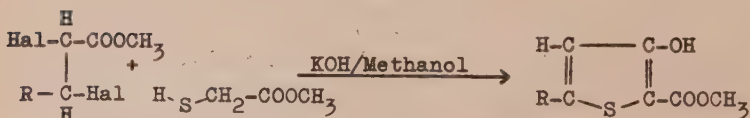
Auf Grund vorhandener Arbeiten boten sich uns zwei Wege an, die wir als Grundlagen für unsere Versuche benutzen konnten, wenn es uns gelang, die dort verwendeten Schwefel-Komponenten durch andere, geeignete zu ersetzen.

Die erwähnten Grundlagen waren:

1.) Arbeiten dieses Institutes ¹⁾ über Ringschlußreaktionen des Thioglycolsäureesters mit dreifach ungesättigten Carbonsäureestern bzw. α, β -Dihalogenfettsäureestern zu 3-Hydroxythiophen-2-carbonsäureestern.

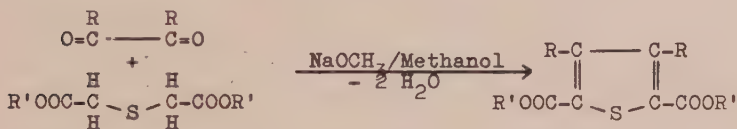


bzw.



Dabei bedeutet R : $-\text{COOCH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_3$, $-\text{H}$
 Hal : $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$

2.) Arbeiten von O.Hinsberg ²⁾ mit späteren Überarbeitungen von R.Seka ³⁾, H.J.Backer u. W.Stevens ⁴⁾ und E.W.Fager ⁵⁾, die in die Literatur als Hinsberg'sche Thiophensynthesen eingegangen sind. Bei diesen Synthesen gelangt man durch Umsetzungen von Thiodiglycolsäureester mit 1,2-Diketonen und mit Verbindungen, die ähnliche Gruppierungen aufweisen, zu Thiophenderivaten, die in 2,5-Stellung Carbalkoxy-Gruppen enthalten. In 3,4-Stellung sind sie den schwefelfreien Komponenten entsprechend substituiert.



Hinsberg verwendete als schwefelfreie Komponenten:

Glyoxal als Bisulfit-Verbindung, Diacetyl, Benzil, Furil, Phenanthrenchinon, Acenaphtenchinon, Brenztraubensäure-ester, Mesoxalsäureester und Oxalsäureester.

Beide hier angeführten Verfahren führen in Methanol mit Alkali in einem Arbeitsgang direkt zu den Thiophenverbindungen. Über Einzelheiten und Deutung ihrer Reaktionsmechanismen wird im Zusammenhang mit unseren Arbeiten noch ausführlich zu sprechen sein.

Über unsere eigenen Versuche ist nun folgendes zur Einleitung zu sagen!

Wir hatten uns in dieser Arbeit die Aufgabe gestellt, die in den vorerwähnten Synthesen als Schwefel-Komponenten verwendeten Thioglycolsäureester bzw. Thiodiglycolsäureester durch andere geeignete Mercaptane bzw. Thioäther zu ersetzen.

Zu 1.) Wir setzten hier zuerst an Stelle des Thioglycolsäureesters Benzylmercaptan ein. Während alle Ringschluß-

versuche an der mangelnden Aktivität der $-CH_2-$ -Gruppe des Benzylmerkaptans scheiterten, gelangten wir doch im Rahmen dieser Arbeiten zu einigen neuen Verbindungen der Fettsäure-Reihe, die Merkpto- bzw. bei Vergleichsversuchen Phenol-Gruppen enthielten. Weiterhin konnten wir auf Grund dieser Versuche einen einleuchtenden Reaktionsmechanismus für die spontane Disulfidbildung von Merkaptanen beim Umsatz mit α,β -Dibrombernsteinsäureester aufstellen, die immer dann im alkalischen Medium auftrat, wenn ein Thiophenringschluß nicht erfolgen konnte.

Die in diesem Zusammenhang erarbeitete Methode, an den α -Chloracrylsäureester Merkaptane, z.B. Thiophenol mittels geringer Mengen Piperidin zu α -Chlor- β -phenylmerkpto-propionsäureester anzulagern, scheint uns allgemein geeignet, um in guten Ausbeuten die noch durchweg unbekannten β -Merkptoverbindungen der α -Halogenfettsäureester darzustellen.

Auf der Suche nach Merkaptanen mit genügend aktivierten α -ständigen $-CH_2-$ -Gruppen, die entsprechend dem Thioglycolsäureester zu Thiophenringschlüssen befähigt sein konnten, stießen wir dann auf die α -Ketomerkaptane, eine Verbindungsklasse, die erst in neuester Zeit gewisses Interesse gefunden hat. Diese Verbindungen liegen aber bis auf das Phenacylmerkaptan nicht in der monomeren Merkpto-Form, sondern dimerisiert als 2,5-Dihydroxy-1,4-dithiane vor.



Wie aber unsere Versuche zeigen, sind auch diese Dithiane in der Lage, sich unter Aufspaltung in die monomere Merkpto-Form an dreifach ungesättigte Carbonsäureester anzulagern und durch nachfolgende Dieckmann'sche Esterkondensation den Thiophenring auszubilden.

Unsere Umsetzungen mit Phenacylmerkaptan, 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian, 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian und 2,5-Dimerkaptomethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian lassen erkennen, daß so Synthesen von β -Hydroxy-2-acyl-thiophenen, einer

in der Thiophen-Reihe bisher nicht zugänglichen Verbindungsklasse, möglich geworden sind.

Daß bei diesen Reaktionen der Ersatz der teilweise schwer zugänglichen, dreifach ungesättigten Carbonsäureester durch α,β -Dichlorfettsäureester im Prinzip möglich ist, konnte am Schluß unserer Arbeit durch unsere Umsetzungen von α,β -Dichlorbuttersäureester mit 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian bzw. α,β -Dichlorhydrozimsäureester mit 2,5-Dimerkaptomethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian zu entsprechenden 3-Hydroxy-thiophenverbindungen nachgewiesen werden. Sicherlich ergibt hier eine genaue Erarbeitung der geeigneten Versuchsbedingungen, die uns im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich war, noch eine Verbesserung der von uns erzielten Ausbeuten.

Von den so zugänglich gewordenen Thiophenen verdienen vor allem die 3-Hydroxy-2-formyl- bzw. die 3-Hydroxy-2-acetyl-thiophene ein besonderes Interesse, denn sie weisen eine analoge Konfiguration auf, wie die in der Benzol-Chemie durch ihre Reaktionsfähigkeit wichtigen Salicylaldehyde bzw. ortho-Oxy-acetophenone.

Ob noch weitere 2,5-Dihydroxy-1,4-dithiane, wie das 2,5-Dicarbalkoxy-2,5-dihydroxy-1,4-dithian und das 2,5-Dicarbalkoxymethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian, zu diesen Umsetzungen befähigt sind, müssen erst entsprechende Versuche zeigen.

Zu 2.) Hier konnten wir mit dem von uns eingesetzten Diphenacylsulfid ähnlich den Hinsberg-Synthesen das 2,5-Dibenzoyl-thiophen selbst und weitere vier Derivate darstellen, die je nach verwendetem Reaktionspartner in den 3,4-Stellungen entsprechend substituiert waren. Wir setzten hier neben Glyoxal, das wir als im Handel befindliche, wässrige Lösung direkt verwenden konnten, als weitere Komponenten Mesoxalsäurediäthylester, Oxalsäuredibutylester und erstmals auch Phenylglyoxal und Glyoxylsäuren-butylester ein.

Im Falle der von uns ebenso mit Diphenacylsulfid umgesetzten 1,2-Diketone, Diacetyl und Benzil, erhielten

wir aber nicht die zu erwartende Thiophenverbindungen, vielmehr blieb die Reaktion bei den primär sich bildenden 3,4-Dihydroxy-thiophanverbindungen stehen. Es trat hier also keine weitere Stabilisierung zum Thiophenring unter Wasseraustritt ein.

Daß Synthesen dieser Art in ihrem Anwendungsbereich nicht nur auf Diphenacylsulfid beschränkt sind, konnten wir durch entsprechende Umsetzungen von Diacetonysulfid mit Glyoxal und Phenylglyoxal, die zum 2,5-Diacetyl- bzw. 3-Phenyl-2,5-diacetyl-thiophen führen, nachweisen.

Aber erst die Umsetzungen des von uns erstmals dargestellten Carbomethoxymethyl-phenacylsulfids mit Benzil, Glyoxylsäurebutylester und Mesoxalsäurediäthylester, die zu in den 3,4-Stellungen substituierten 5-Carbomethoxy-2-benzoyl-thiophenen führen, lassen erkennen, welche Variationsmöglichkeiten gegeben sind. Zeigt es sich hierbei doch, daß auch gemischte Sulfide diesen Reaktionen zugänglich sind und daß dabei mit unsymmetrischen Komponenten wie Glyoxylsäureester und Mesoxalsäureester jeweils nur eine der beiden möglichen Thiophenverbindungen entsteht. Es ist zu erwarten, daß entsprechende Umsetzungen mit anderen gemischten Sulfiden ebenfalls zu Thiophenverbindungen führen.

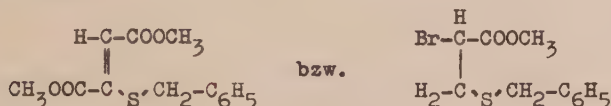
Zum Schluß unserer Arbeit konnten wir durch Umsetzung von Thiodiglycolsäuredimethylester mit Glyoxylsäurebutylester das 3-Hydroxy-2,5-dicarbomethoxy-thiophen erhalten, das in diesem Institut auf dem Weg 1.) aus Acetylendicarbonsäuredimethylester mit Thioglycolsäuremethylester schon dargestellt worden ist. Damit zeigt sich erstmals eine Überschneidung dieser beiden, für die Thiophen-Chemie so wichtigen Synthesen, die sich aber sonst im glücklichen Sinne ergänzen.

In dem nun folgenden theoretischen Teil erörtern wir unsere Versuchsergebnisse in der angeführten Reihenfolge im Einzelnen.

Die Diskussion der Reaktionsmechanismen der beiden Thiophenringschlußreaktionen bringen wir jeweils zusammengefaßt an entsprechender Stelle. Eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse erfolgt in Tabellenform.

I. Umsetzungen mit Benzylmerkaptan

Unsere Wahl an Stelle von Thioglycolsäureester Benzylmerkaptan einzusetzen, beruhte auf der strukturmäßigen Ähnlichkeit beider Verbindungen, wodurch auch beim Benzylmerkaptan nach Anlagerung an Acetylendicarbonsäuredimethylester bzw. α -Bromacrylsäuremethylester noch eine dem Schwefel benachbarte $-\text{CH}_2$ -Gruppe zum Ringschluß zur Verfügung stehen mußte.



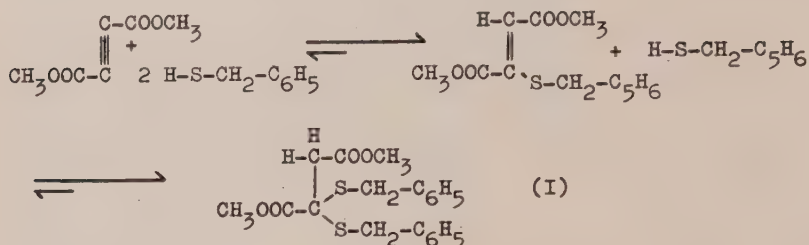
Wir waren uns aber durchaus darüber klar, daß hier im Gegensatz zum Thioglycolsäureester der $-\text{CH}_2$ -Gruppe die Aktivierung durch eine stark auflockernde Gruppe fehlte und daß damit die Möglichkeit eines Dieckmann'schen Ringschlusses mit der gegenüberliegenden Estergruppe kaum mehr gegeben war. Doch wollten wir dem Versuch das letzte Wort lassen, da bisher entsprechende Arbeiten, die ja mindestens zu Anlagerungsprodukten hätten führen müssen, fehlten.

a) Umsetzung mit Acetylendicarbonsäuredimethylester.

Bei Reagenzglasversuchen mit diesen Verbindungen in wenig Methanol mit methanolischer KOH trat eine sehr starke Wärmetönung auf. Die farblosen Kristalle, die aus der Reaktionslösung isoliert werden konnten, ergaben nach Reinigung eine Verbindung mit einem Festpunkt von $127-128^\circ$. Die Verbrennungswerte stimmten auf ein doppeltes Anlagerungsprodukt des Benzylmerkaptans an Acetylendicarbonsäuredimethylester. Wir konnten diese Verbindung in anschließenden Versuchen bis zu einer Ausbeute von 71 % bei einem Verhältnis von Merkaptan zu Ester von 2:1 mit methanolischer KOH erhalten.

Diese Verbindung mußte durch doppelte Addition des Benzylmerkaptans an die Dreifachbindung des Esters ent-

standen sein. Man kann dabei im alkalischen Medium folgendes Anlagerungsgleichgewicht annehmen.



Daß die beiden Mercaptogruppen am gleichen C-Atom sitzen mußten, glaubten wir aus der Struktur des mit Piperidin als Katalysator erhältlichen doppelten Anlagerungsproduktes von Thio-glycolsäureester an Acetylendicarbonsäureester entnehmen zu können. Die Merkaptostruktur dieser Verbindung konnte von H.Fiesselmann und W.Böhm ⁶⁾ bewiesen werden. Auch die folgenden Ausführungen über unsere Umsetzung von α,β -Dibrombernsteinsäureester mit Benzylmercaptan schließen indirekt eine Struktur, bei der die Merkapto-Gruppen an den benachbarten C-Atomen sitzen, aus. Diese Verbindung mußte also der Formel (I) entsprechend ein α,α -Dibenzylmerkapto-bernsteinsäuredimethylester sein.

Die mit der isolierten Verbindung (I) unternommenen Ringschlußversuche waren erfolglos und führten nur zur erneuten Ausbildung des oben angeführten Gleichgewichtes, was am Auftreten des Mercaptan-Geruches leicht festzustellen war.

Die Anlagerung von Thiophenol an Acetylendicarbonsäurediäthylester ist bereits von Ruhemann und Stapleton ⁷⁾ beschrieben worden. Diejenige von 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol wurde in gleichlaufender Arbeit von H.Fiesselmann u. H.Meyer ⁸⁾ durchgeführt.

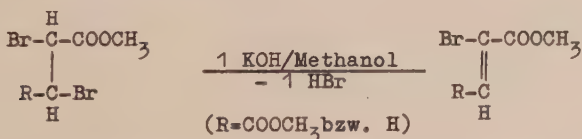
b) Umsetzungen mit α,β -Dibrombernsteinsäureester.

Wir setzten hier Benzylmercaptan und α,β -Dibrombernsteinsäuredimethylester und in Vergleichsversuchen auch α,β -Dibrompropionsäuremethylester in Methanol mit methanolischer KOH um.

Unter den angegebenen Versuchsbedingungen ergab sich in beiden Fällen weder ein Ringschlußprodukt, noch konnten wir ein Anlagerungsprodukt fassen, sondern wir erhielten nur immer in hohen Ausbeuten das Disulfid des Benzylmerkaptans vom Festpunkt 70-71°. Wenn wir an Stelle von Benzylmerkaptan das 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol mit α,β -Dibrombernsteinsäureester umsetzten, so bildete sich auch hier nur immer das entsprechende Disulfid vom Festpunkt 103°.

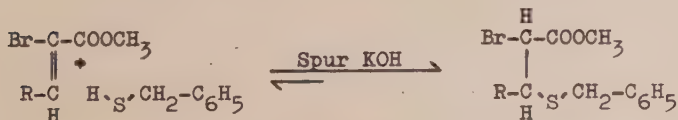
Erst als es uns gelang, bei der Aufarbeitung eines Ansatzes mit Benzylmerkaptan und Dibrombernsteinsäureester aus dem Reaktionsprodukt bei der Vakuumdestillation eine Verbindung zu isolieren, die sich auf Grund ihrer Verbrennungswerte und ihres Festpunktes von 143° als Monomethylester der Fumarsäure erwies, konnten wir uns diese unter den vorliegenden Versuchsbedingungen ziemlich spontan auftretenden Disulfidbildungen erklären. Der Reaktionsablauf dieser Umsetzungen dürfte sich demnach folgendermaßen deuten lassen.

Als erste Reaktion tritt bei diesen Umsetzungen unter Einwirkung der methanolischen KOH eine HBr-Abspaltung aus den Dibromfettsäureestern ein.



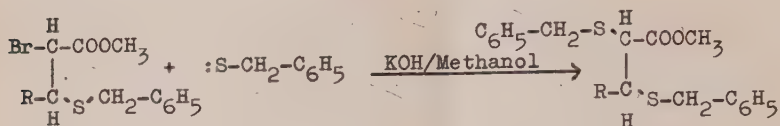
Die in der methanolischen Lösung nun vorliegenden, ungesättigten Halogenester sind dann nach Zugabe des Merkaptans und weiterer methanolischer KOH folgenden Reaktionen unterworfen.

1.) Anlagerungsgleichgewicht des Merkaptans (z.B. Benzylmerkaptan)

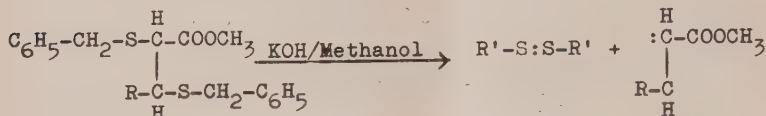


2.) Austauschreaktion des jetzt an der Einfach-Bindung

locker sitzendes Br: gegen im Gleichgewicht vorhandenes $\text{:S-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ unter Kaliumbromid-Abscheidung.



3.) Spontaner Zerfall des nach 2.) intermediär gebildeten, instabilen α,β -Dimerkaptoproduktes bei den vorliegenden Reaktionsbedingungen unter Disulfid-Bildung und Ausbildung einer Doppelbindung im Fettsäureester.

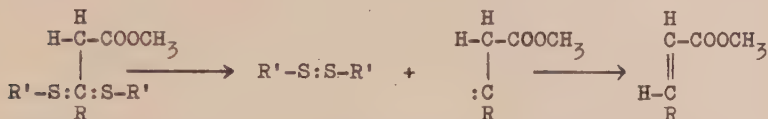


Für diesen Reaktionsablauf spricht, daß entsprechende Versuche dieses Institutes ⁹⁾, Thioglycolsäure mit α,β -Dibrombernsteinsäure umzusetzen, zur Fumarsäure-Bildung führten, was auf einen ähnlichen Reaktionsablauf schließen läßt.

R.B.Thompson ¹⁰⁾ baute auf der Wechselwirkung zwischen 2,3-Dibromalkanen und Merkaptanen sogar eine gleichzeitige Darstellung von Alkenen und Disulfiden auf. Schließlich beschreibt C.F. van Duin ¹¹⁾ in umfangreichen Arbeiten die Wechselwirkung von Natriumjodid und α,β -Dibrombernsteinsäure, wobei es zur Bildung von Jod und Fumarsäure kommt. Der von ihm hierfür angegebene Reaktionsmechanismus ist auf den für die Merkantansalze und die Disulfid-Bildungen gegebenen direkt übertragbar.

Bei den Merkaptanen ist das in Reaktion 3.) ausgedrückte Energiegefälle zur Disulfid-Bildung durchweg groß. In diesem Falle wird die Disulfid-Bildung noch dadurch erleichtert, daß die Abspaltung der benachbarten Merkapto-Gruppen als :S-R' bzw. S-R' zur Ausbildung einer konjugierten Doppelbindung führt.

Liegen Verbindungen mit Mercaptol-Gruppierungen vor, d.h., daß die beiden Merkapto-Gruppen am gleichen C-Atom sitzen, so ist eine Disulfid-Bildung einfach deshalb nicht möglich, weil sie unter H^+ -Verschiebung ablaufen müßte,

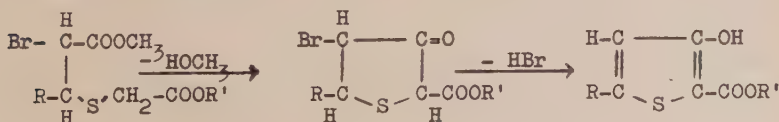


ein Vorgang, für den die energetischen Voraussetzungen nicht gegeben sind. Bei den Mercaptolen tritt deshalb im alkalischen Medium höchstens Mercaptanabspaltung ein, ein Gleichgewichtsvorgang, den wir auf Seite 8 an Hand der Bildung der Verbindung (I) schon dargelegt haben.

Berücksichtigt man diese Ausführungen, so dürfte an der Mercaptol-Struktur der unter (I) angeführten Verbindung kein Zweifel mehr bestehen.

Die nach unserem auf Seite 9 u. 10 aufgestellten Reaktionsschema der Umsetzung von Mercaptan und α,β -Dibromfettsäureester mit methanolischer KOH geforderte Disulfid-Bildung unterbleibt aber immer dann, wenn das nach Reaktion 1.) entstehende Anlagerungsprodukt sofort unter Ringschluß weiterreagieren kann, oder wenn Reaktionsbedingungen eingehalten werden, die die Folgereaktion 2.) möglichst ausschließen.

Der erste Fall liegt bei den Umsetzungen von α,β -Dibromfettsäureester mit Thioglycolsäureester mittels methanolischer KOH vor, wo sich das primär entstehende Anlagerungsprodukt sofort durch eine cyclisierende Esterkondensation mit nachfolgender HBr-Abspaltung nach folgendem Schema zum 3-Hydroxy-2-thiophencarbonsäureester stabilisieren kann:

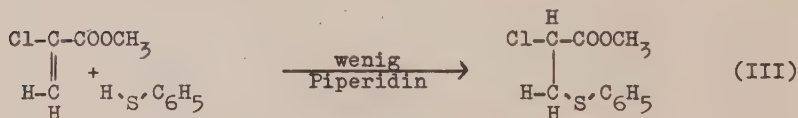
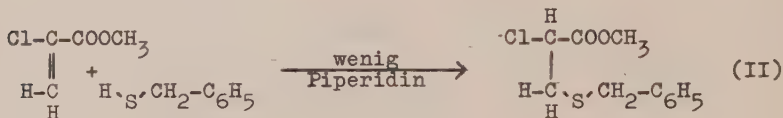


Daß anderseits in Abhängigkeit von den vorliegenden Versuchsbedingungen die Folgereaktion 2.) auch weitgehendst ausgeschaltet werden kann, beweisen die folgenden Beispiele.

So konnte K.D.Gundermann ¹²⁾ erstmals eine entsprechende α -Halogen- β -merkaptoverbindung darstellen, wenn er ohne Lösungsmittel α -Chlor-acrylsäuremethylester und Benzylmercaptan der Einwirkung von wenig festem NaOCH_3 unterwarf.

Wir selbst erhielten diesen α -Chlor- β -benzylmerkapto-propionsäuremethylester (II) vom Kp. $134-135^\circ$ bei 0,4 mm in einer Ausbeute von 74 %, wenn wir das NaOCH_3 durch wenig Piperidin ersetzten, was gleichzeitig die Methode vereinfachte.

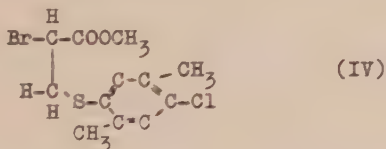
In analoger Weise konnten wir mit Thiophenol den α -Chlor- β -phenylmerkapto-propionsäuremethylester (III) mit einer Ausbeute von 80 % bzw. von 85-87 % bei α -Chlor-acrylsäuremethylester-Überschuß erhalten. Dieser Ester stellt eine farblose Flüssigkeit vom Kp. $114-116^\circ$ bei 0,3 mm dar.



Zur weiteren Aufhellung des auf Seite 9 u. 10 angeführten Reaktionsschemas setzten wir nun noch den α,β -Dibrompropionsäuremethylester in sehr verdünnter, wässriger NaOH mit 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol um.

Wir erhielten unter den angegebenen Versuchsbedingungen bei einer Einwirkungszeit von etwa 20 Minuten und einer Reaktionstemperatur von $20-30^\circ$ zwar auch das Disulfid des Merkaptans vom Festpunkt 103° , daneben konnten wir hier aber durch Vakuumdestillation noch ein leicht gelb gefärbtes Öl gewinnen, das bei 0,4 mm bei 160° überging. Nach nochmaliger Destil-

lation ergab eine sofortige Verbrennung C und H - Werte, die auf den α -Brom-B-[4-chlor-3,6-dimethyl-phenyl]-merkapto-propionsäuremethylester (IV) stimmten, der in etwa 25 % Ausbeute entstanden war.



Diese Verbindung ergab genau so, wie das von H. Meyer ⁸⁾ aus Acrylsäuremethylester mit 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol erhaltene bromfreie Produkt mit conc. Schwefelsäure eine kornblumenblaue Halochromie-Färbung, die rasch nach braun-rot umschlug.

Während also in methanolischer Lösung und längerer Einwirkungszeit eine reine Disulfid-Bildung auftrat, blieb im wässrigem Medium ein Teil des primär entstehenden Anlagerungsproduktes erhalten. Aber auch hier konnte ein doppeltes Anlagerungsprodukt, über das die beträchtliche Disulfid-Bildung verlaufen sein mußte, nicht gefaßt werden.

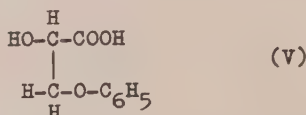
Eine solche doppelte Anlagerungsverbindung entstand jedoch in analogen Versuchen mit Phenol, das ja keiner der Disulfid-Bildung entsprechenden Reaktion unterworfen sein konnte.

II. Umsetzungen von Phenol mit α , β -Dibrom-propionsäureester

Wir mußten hier wegen der geringeren Reaktionsbereitschaft des Phenols gegenüber den Merkaptanen bei Wasserbadtemperatur und mit langen Reaktionszeiten arbeiten, sodaß wir um eine gleichzeitig eintretende Verseifung des Esters zur Säure nicht herumkamen.

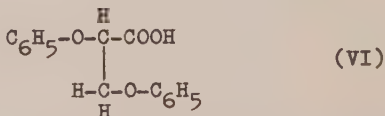
Wir erhielten mit wenig NaOH im wässrigem Medium bei einem Verhältnis des α , β -Dibrom-propionsäuremethylesters zu Phenol von 1:1 bis zu 15 % einer Verbindung vom Fest-

punkt 158°, die nach Festpunkt und Verbrennungswerten mit der von C.F.Koelsch ¹³⁾ aus β -Chlormilchsäure dargestellten β -Phenoxy-milchsäure (V) übereinstimmt.



Wenn wir aber auf den Ester einen großen Überschuß einer wässerigen Natriumphenolat-Lösung einwirken ließen, konnten wir in einer Ausbeute von 15-20 % eine bisher unbekannte Verbindung vom Festpunkt 117-118° erhalten, deren Verbrennungswerte einer Diphenoxy-propionsäure entsprechen. Nach Art der Reaktionsbedingungen mußte es sich hier um die α, β -Diphenoxy-propionsäure (VI) handeln.

Zur Prüfung der Struktur dieser Verbindung spalteten wir sie durch Erhitzen mit 48 % HBr unter Zusatz von Dinitrophenylhydrazin. Wir konnten dabei eine Abspaltung von Phenol erreichen, erhielten aber keine Dinitrophenylhydrazonverbindung, die sich nach Abspaltung des Phenols hätte bilden müssen, wenn die Phenol-Gruppen wider Erwarten am gleichen C-Atom gesessen hätten. Wir halten deshalb die angegebene Struktur (VI) der Verbindung für gesichert.

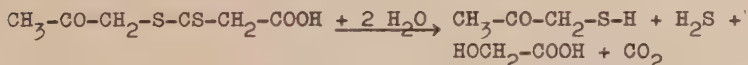


Es trat bei den beiden Umsetzungen von Phenol mit α, β -Dibrompropionsäureester, wie aus dem Verschwinden der Esterphase ersichtlich war, zuerst eine Verseifung ein. Der weitere Reaktionsablauf ist wohl nur so zu erklären, daß in beiden Fällen primär im Gleichgewicht eine α -Brom- β -phenoxy-propionsäure sich bildete, deren Br: im ersten Falle (V) durch :OH, im zweiten Falle (VI) durch :O-C₆H₅ ausgetauscht wurde, ein Vorgang, der den unterschiedlichen Verhältnissen entsprechend zu erwarten war.

III. Umsetzungen von 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian

Wir müssen hier erst kurz auf die Darstellung und die Eigenschaften dieser Verbindung eingehen, bevor wir auf die Umsetzungen zu sprechen kommen.

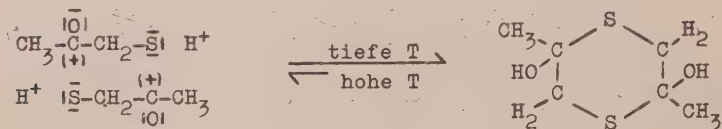
Dieses 1,4-Dithian wird erstmals 1948 in der Literatur von O.Hromatka und E.Engel ¹⁴⁾ erwähnt. Sie wollten an sich das Acetonylmerkaptan darstellen, eine Verbindung, von der man keine große Beständigkeit erwarten konnte. Sie waren deshalb selbst erstaunt, als ihnen die Darstellung aus Chloraceton mit wässriger NaHS-Lösung bei etwa 0° in einer Ausbeute von 68 % sehr glatt gelang. Ihr Produkt hatte einen Festpunkt von 109-111°. Sie erkannten sofort, daß sie hier nicht das Acetonylmerkaptan selbst, sondern ein durch Dimerisierung stabilisiertes 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian in den Händen hatten. 1951 konnte L.Schotte ¹⁵⁾ darauf hinweisen, daß schon 1926 B.Groth in seiner unveröffentlichten Inaugural-Dissertation ¹⁶⁾ ein Acetonylmerkaptan vom Festpunkt 80-82° dargestellt hatte, indem er Acetonyl-carbothiolon-glycolsäure in schwach saurem Medium durch Wasserdampfdestillation zersetzte. Auch er nahm für sein Produkt eine dimere Struktur an.



L.Schotte konnte nun zeigen, daß es sich sowohl bei der Verbindung von O.Hromatka als auch bei der von B.Groth um dimerisiertes Acetonylmerkaptan von 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian-Struktur handelt. Er führte die Unterschiede der Festpunkte auf Cis-trans-Isomerie der OH-Gruppen zurück.

Aber erst 1955 scheinen nun die eingehenden Arbeiten von R.Haberl und Mitarbeiter ¹⁷⁾ endgültig Klarheit über Bildung und Struktur dieser Verbindung erbracht zu haben. Hiernach liegen die zwei Formen in einem sesselförmig gebauten Dithianring vor, wobei die OH-Gruppen

einmal äquatorial und einmal axial angeordnet sind. Sorgfältigste Reinigung ergaben Festpunkte von 136-138° bzw. von 117-118°. Der Bildungsmechanismus im alkalischen Medium aus zwei Molekülen Merkptaoacetone konnte von R.Haberl in folgendem Sinne geklärt werden.



Für uns ergab sich beim genauen Studium der Literatur außerdem die wichtige Erkenntnis, daß dieses als einziges bisher genauer erforschte Dithian und mit ihm wohl alle Verbindungen dieser Klasse auf Grund des oben angeführten Gleichgewichtes in der Lage sind, auch in der Merkaptan-Form zu reagieren. So konnte schon B.Groth ¹⁶⁾ dieses Dithian mit Chloracetone in Methanol mittels NaOCH₃ zum Diacetylthioäther umsetzen. Masaki Ohta ¹⁸⁾ beschreibt 1950 Kondensationen dieser Verbindung mit Formamid bzw. Acetamid mittels conc. HCl, die zu 4-Methyl- bzw. 2,4-Dimethyl-thiazol führen, Reaktionen also, die nur mit einer durch Aufspaltung des Dithian-Ringes sich intermediär bildenden Merkaptan-Form zu erklären sind.

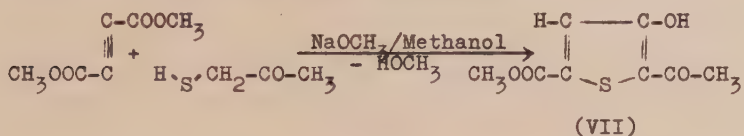
Wie nun unsere Versuchsergebnisse zeigen, tritt auch bei den Umsetzungen der von uns eingesetzten Dithiane mit dreifach ungesättigten Carbonsäureestern diese Aufspaltung der Dithianringe sofort ein.

Wir verwendeten für unsere Versuche das nach der Methode von Hromatka und Engel dargestellte 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian, wobei wir das gut getrocknete Rohprodukt vom Festpunkt 106-109° direkt einsetzen konnten. Es gelang uns, die Ausbeute bei der Darstellung des Dithians bis auf 78 % zu steigern und vor allen Dingen ein gut haltbares und schon ziemlich reines Rohprodukt zu gewinnen.

1.) Umsetzung mit Acetylendicarbonsäuredimethylester

Hier bildete sich in ziemlich glatter Reaktion selbst bei niedriger Temperatur in Methanol sowohl mit 2n methanolischer

KOH wie auch mit 2n methanolischer NaOCH_3 -Lösung das 3-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-acetyl-thiophen (VII).



Bei unseren Versuchen wechselten wir sowohl die Lösungsmittelmenge als auch die Reaktionstemperaturen. So konnten wir bei den angegebenen Bedingungen bei einer Reaktionszeit von etwa 50 Minuten und einer Temperatur bis etwa 20° eine Rohausbeute bis zu 77 % erhalten. Es ist wichtig, daß zu Beginn die starke Wärmetönung der Additionsreaktion durch gute Kühlung und vorsichtige Zugabe von Alkali im Rahmen gehalten wird. Höhere Reaktionstemperaturen verschlechtern nämlich die Ausbeute. Wegen der Verseifungsgefahr ist 2n methanolische NaOCH_3 -Lösung am geeignetsten. Aus der Reaktionslösung fällt das Rohprodukt unter Kühlung beim Ansäuern mit HCl unter Zusatz von Wasser direkt aus.

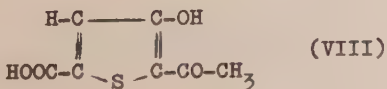
Die reine Verbindung erhält man durch Umkristallisierung aus 50-60 %igem Methanol in farblosen Prismen vom Festpunkt 113° . Sie ist auch im kalten Methanol noch merklich löslich.

In Methanol mit Leitungswasser tritt eine grüne Fluoreszenz auf, die beim Ansäuern wieder verschwindet, eine Erscheinung, die schon P. Schipprak ⁹⁾ beim 3-Hydroxy-2,5-carbomethoxy-thiophen beobachten konnte.

In Methanol mit Eisen(III)-chlorid tritt eine bleibende Rotfärbung auf.

Verseifung:

Die Verseifung zum 3-Hydroxy-5-carboxy-2-acetyl-thiophen (VIII) gelingt leicht durch Erhitzen mit verdünnter wässriger NaOH .

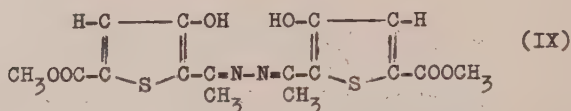


Die Verbindung VIII fällt beim Ansäuern als farbloser Niederschlag aus. Reinigung durch Umkristallisation aus Wasser ergibt farblose, sublimierende Stäbchen vom Festpunkt 216-217°.

Diese Carbonsäure ist auch in Methanol leicht löslich. Mit Eisen(III)-chlorid in Methanol tritt eine bleibende, rote Färbung mit leicht violetter Schimmer auf. Beim Zusatz von Wasser wird diese Färbung tiefrot.

Azin:

Zur Charakterisierung der Verbindung VII stellten wir das Azin (IX) dar,



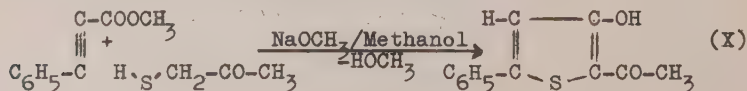
das sich durch Erhitzen mit Hydrazinhydrat in Eisessig bildet. Nach Umkristallisation aus Dimethylformamid erhält man diese Verbindung in sublimierenden, hellroten Nadeln vom Festpunkt 287-288°.

Wie wir nachfolgend zeigen können, bilden auch die von uns dargestellten homologen 3-Hydroxy-2-acetyl-thiophene die entsprechenden Azine, deren Färbungen je nach Art der in 5-Stellung vorhandenen Substituenten über rot für die Carbo-methoxy-Gruppe nach tief-rot für die Phenyl-Gruppe bis zu gelb für die CH₃- bzw. H-Gruppen wechseln.

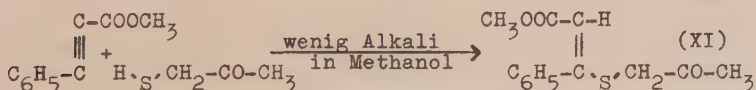
Diese Azine sind in Methanol und Aceton schwer löslich. Sie bilden mit Alkali in Methanol lösliche, tiefer gefärbte Salze.

2.) Umsetzungen von 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian mit Phenylpropiolsäuremethylester.

Es gelang uns auch hier wie in (III 1.) in Methanol mit 2n methanolischer NaOCH₃-Lösung das entsprechende 3-Hydroxy-5-phenyl-2-acetyl-thiophen (X) zu erhalten.



Es zeigte sich aber, daß diese Umsetzung nicht mehr so glatt wie die mit Acetylendicarbonsäuredimethylester verläuft. Wir konnten erst nach einer Reihe von Versuchen die Bedingungen ermitteln, die eine einigermaßen befriedigende Ausbeute an Ringschlußprodukt sichern. Wir erhielten in einer Ausbeute von 32-35 % ein gut umkristallisierbares Rohprodukt, wenn wir bei niedriger Temperatur arbeiteten und beim Ansäuern unter Kühlung unter Zusatz einer geringen, dosierten Wassermenge das Reaktionsprodukt ausfällten. Wird beim Ausfällen zuviel Wasser zugegeben, so scheidet sich auch der in der Reaktionslösung vorhandene β -Acetonylmerkpto-zimtsäuremethylester in größeren Anteilen mit ab und die Reinigung des Rohproduktes wird dann wegen der ähnlichen Löslichkeitsverhältnisse ziemlich erschwert und sehr verlustreich. Auch die Festpunkte beider Verbindungen liegen mit $97-99^{\circ}$ bzw. $95-96^{\circ}$ sehr dicht bei einander. Wir konnten den β -Acetonylmerkpto-zimtsäuremethylester gut isolieren, wenn wir das Filtrat der Umsetzung mit mehr Wasser versetzten, wobei sich aus dem ausfallenden, zähflüssigen Öl der ungesättigte Thioäther (XI) leicht rein gewinnen läßt. Dieser entsteht schon zu Beginn der Umsetzung durch Addition des Acetonylmerkaptans an die Dreifach-Bindung des Phenylpropiol-säuremethylesters.

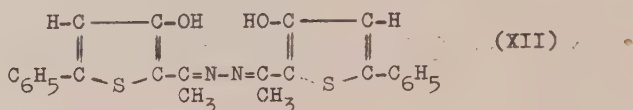


Durch Umkristallisation aus 50-60 %igem Methanol kann die Verbindung (XI) rein erhalten werden. Sie kristallisiert in farblosen Stäbchen vom Festpunkt $95-96^{\circ}$ und gibt in Methanol mit Eisen(III)-chlorid keine Färbung.

Aus dem zuerst anfallenden Rohprodukt wird das 3-Hydroxy-5-phenyl-2-acetyl-thiopen (X) durch mehrmaliges Umkristallisieren aus 70-80 %igem Methanol ebenfalls rein in farblosen Spießen vom Festpunkt $97-99^{\circ}$ erhalten. Diese 3-Hydroxy-thiophenverbindung gibt in Methanol mit Ei-

sen(III)-chlorid eine bleibende, rot-braune Färbung, die auf Zusatz von Wasser tief rot wird.

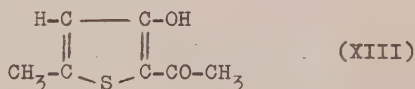
Das Thiophen X bildet beim Erhitzen mit Hydrazinhydrat in Eisessig ebenfalls das entsprechende Azin (XII),



das rein aus Dimethylformamid in tief-roten, sublimierenden Nadeln erhalten wird, die ab $\sim 316^\circ$ unter Dunkelfärbung und Zersetzung schmelzen.

3.) Umsetzung von 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian mit α,β -Dichlor-buttersäuremethylester.

Um grundsätzlich zu klären, ob dieses Dithian in der Lage ist, sich auch mit α,β -Dichlorfettsäureester zu 3-Hydroxythiophenen umzusetzen, setzten wir hier an Stelle des schwer zugänglichen Tetrolsäuremethylesters den α,β -Dichlor-buttersäuremethylester ein. Wie unser Versuchsergebnis zeigt, bildet sich in einer Ausbeute von 15 % das zu erwartende 3-Hydroxy-5-methyl-2-acetyl-thiophen (XIII).

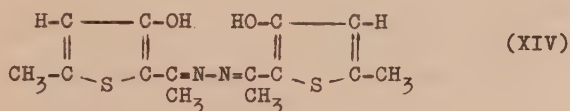


Wir glauben, daß die von uns auf Anhieb erzielte Ausbeute durch systematische Erforschung der günstigsten Reaktionsbedingungen unter Verwendung von größeren Ansätzen noch soweit zu verbessern ist, daß diese Umsetzung ebenfalls zu befriedigenden Ausbeuten führt. Hier ist eine direkte Isolierung des Rohproduktes aus der Reaktionslösung durch Ansäuern und Ausfällen mit Wasser nicht mehr möglich, da bei diesem Thiophen die Löslichkeit in Methanol-Wasser schon zu groß ist. Durch Ausziehen mit Methylenchlorid und nachfolgender Destillation erhält man ein noch flüssiges Rohprodukt, aus dem man durch Aufnahme in wenig Methanol und tiefe Kühlung die reine Verbindung in farb-

losen, unregelmäßigen Kristallen vom Festpunkt 73-74° gewinnen kann.

Das 3-Hydroxy-5-methyl-2-acetyl-thiophen ist bei Raumtemperatur in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln bis auf Wasser löslich und ergibt in Methanol mit Eisen(III)-chlorid eine bleibende, blauviolette Färbung, die auf Zusatz von Wasser in rot-violett umschlägt.

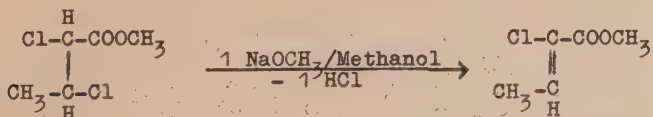
Auch diese Verbindung XIII bildet in Eisessig mit Hydrazinhydrat in der Hitze ein entsprechendes Azin (XIV),



das aus Butanol rein im sublimierenden, gold-gelben Nadeln vom Festpunkt 234-235° erhalten wird.

Während wir die Reaktionsmechanismen der Umsetzungen der Dithiane mit dreifach ungesättigten Carbonsäureester auf Seite 43 zusammengefaßt erörtern, möchten wir den Mechanismus der Bildung des auf andere Art gewonnenen 3-Hydroxy-5-methyl-2-acetyl-thiophens gesondert schon an dieser Stelle behandeln.

In der ersten Phase dieser Reaktion spaltet sich aus dem α,β -Dichlor-buttersäuremethylester mittels NaOCH_3 in Methanol ein HCl unter Bildung des α -Chlor-crotonsäuremethylesters ab.

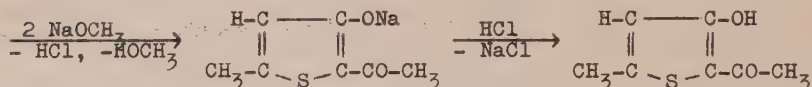
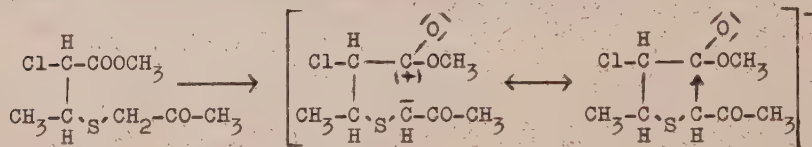


Der nächste als gesichert anzunehmende Schritt dieser Reaktion besteht darin, daß sich das nun zugefügte 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian im alkalischen Medium unter Aufspaltung in das Acetonylmerkaptan mit dessen -SH-Gruppe an die Doppelbindung des α -Chlor-crotonsäuremethyle-

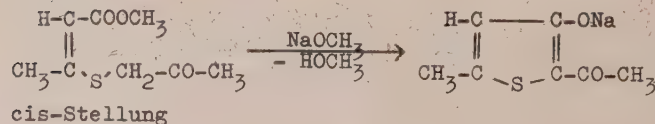
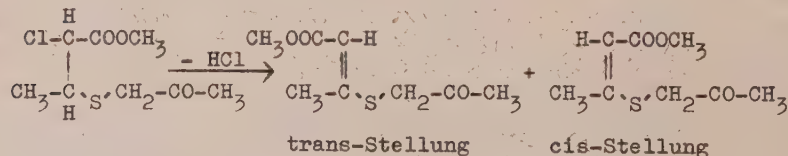
esters anlagert.



Dieser Chlor enthaltende Thioäther ist, wie schon die Pfeile andeuten, nur im Gleichgewicht in der Lösung vorhanden. Er ist im Hinblick auf die Bildung des Thiophenringes wohl als die entscheidendste Zwischenstufe der Umsetzung anzusehen, aus der sich unter cyclisierender Esterkondensation mit der dem Schwefel benachbarten aktivierten $-\text{CH}_2-$ Gruppe unter nachfolgender HCl -Abspaltung das 3-Hydroxy-5-methyl-2-acetyl-thiophen bildet. Hierzu sind zwei weitere Mol Alkali erforderlichlich.



Dieser Ablauf der cyclisierenden Esterkondensation erscheint uns wahrscheinlicher als ein an sich auch mögliche Kondensation über den durch vorhergehende Abspaltung von HCl entstehenden ungesättigten Thioäther, wobei sich nach folgendem Schema nur aus dem Thioäther das entsprechende Thiophen bilden kann, bei dem die zum Ringschluß befähigten Gruppen in cis-Stellung zueinander stehen.



Hier würde die anfallende trans-Form des ungesättigten Thioäthers nicht mehr unter Ringschluß weiterreagieren können.

Für den gewünschten Ablauf der Reaktion zum Thio-phen erscheinen uns nun folgende Faktoren von ausschlaggebender Bedeutung:

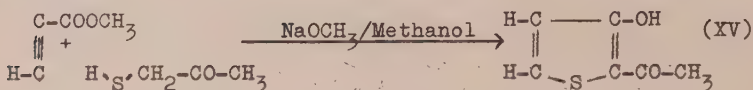
- 1.) Die Lage des Additions-gleichgewichtes muß möglichst weit auf der Seite des Thioäthers liegen.
- 2.) Die Geschwindigkeit der Dieckmann'schen Esterkondensation muß so groß sein, daß dahinter die im alkalischen Medium an diesem Thioäther auf Grund des beweglichen Chlors noch eintretenden Nebenreaktionen, wie Substitution und HCl-Abspaltung weitgehend zurücktreten. Das bedeutet, daß hier die Stärke der Aktivierung der dem Schwefel benachbarten $-CH_2-$ Gruppe eine ziemlich entscheidende Rolle spielt, da von ihr ja die Geschwindigkeit der Esterkondensation abhängt.

Nun sind zwar diese Faktoren stofflich bedingt, es bleibt aber zu untersuchen, ob hierbei nicht auch Reaktionstemperatur, Lösungsmittel und Konzentrationsverhältnisse eine gewisse Einflußnahme ausüben. Wie unser Versuchsergebnis zeigt, ist jedenfalls dieses Dithian noch in der Lage, nach dem angeführten Reaktionsmechanismus mit α,β -Dichlor-buttersäureester zum entsprechenden Thio-phen durchzureagieren. Wir müssen annehmen, daß entsprechende Versuche mit homologen α,β -Dichlorfettsäureestern gleichfalls erfolgreich sind. Weiterhin erscheint es ziemlich sicher, daß das Phenacylmerkaptan und in geringerem Maße auch das 2,5-Dimerkaptomethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian (siehe Seite 36) diesen Reaktionen mit α,β -Dichlorfettsäureestern zugänglich sind, während das 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian auf Grund seiner geringeren Reaktionsfähigkeit und wegen seiner empfindlichen Aldehyd-Gruppe für diese Umsetzungen wohl nicht mehr geeignet sein dürfte.

4.) Umsetzung von 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian mit Propiolsäuremethylester.

Es gelang uns durch Umsetzung dieser beiden Verbindungen in Methanol mit $NaOCH_3$ nun auch noch den Grundkör-

per dieser Reihe, das 3-Hydroxy-2-acetyl-thiophen (XV) darzustellen.

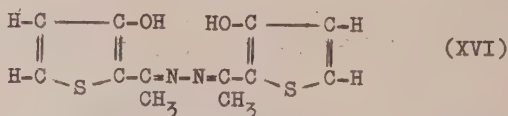


Auch hier muß zu Beginn der Reaktion wegen der bei der Addition auftretenden starken Wärmetönung gut gekühlt werden. Hier wurde dann noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Da das Reaktionsprodukt beim Ansäuern und Verdünnen mit Wasser nicht ausfällt, zieht man auch hier die Reaktionslösung mit Methylenchlorid aus. Nach der Destillation gewinnt man ein noch flüssiges Rohprodukt. Wir mußten feststellen, daß auch nach einer nochmaligen Destillation, wobei die Flüssigkeit innerhalb eines halben Grades überging, dieses in einer Ausbeute von etwa 40 % anfallende Produkt zwar in einer Kältemischung vollständig erstarrte, sich aber bei Raumtemperatur doch teilweise wieder verflüssigte. Rein und in fester Form konnten wir die Verbindung dadurch erhalten, in dem wir in wenig Methanol unter tiefer Kühlung auskristallisieren ließen. Wir konnten so in einer Ausbeute von 25-30 % die reine Verbindung (XV) in farblosen, unregelmäßigen Kristallen vom Festpunkt 50-51° isolieren.

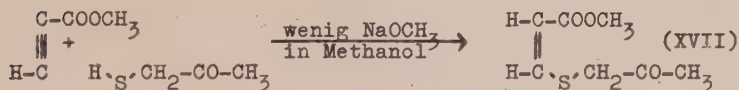
Dieses Thiophen ist wie sein Homologes (XIII) in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Wasser bei Raumtemperatur leicht löslich. In Methanol tritt mit Eisen(III)-chlorid eine bleibende, blau-violette Färbung auf, die auf Zusatz von Wasser in rot-violett übergeht.

Das 3-Hydroxy-2-acetyl-thiophen bildet in der Hitze mit Hydrazinhydrat in Eisessig ebenfalls das entsprechende Azin,



das rein aus Butanol in sublimierenden, feinen gelben Nadeln vom Festpunkt 199° erhalten werden kann.

Bei der Darstellung des 3-Hydroxy-2-acetyl-thiophens konnten wir feststellen, daß sich zu Beginn der Reaktion unter guter Kühlung auf Zugabe von wenig NaOCH_3 -Lösung das 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian schnell löste. Wurde nun unter Belassung der Kühlung die erforderliche molare NaOCH_3 -Menge zugegeben, so konnten wir nach einiger Zeit das erneute Abscheiden eines Niederschlages beobachten, der sich nach Entfernung der Kühlung im Verlauf der Reaktion langsam wieder auflöste. Es zeigte sich, daß es sich bei dieser Verbindung um den primär gebildeten β -Acetonylmerkapto-acrylsäuremethylester (XVII) handelte, der in kaltem Methanol nur wenig löslich ist. Wie ein entsprechender Versuch beweist, konnte dieser Thioäther noch nach einer Stunde aus einem Ansatz, dessen Reaktionstemperatur bei 0° gehalten wurde, direkt durch Absaugen in fester, ziemlich reiner Form isoliert werden.



Das bedeutet, daß der nach obigem Schema durch einfache Addition primär gebildete, ungesättigte Thioäther auch in diesem Fall, wie in III, 2.), als Zwischenstufe der Reaktion eine wohl entscheidende Rolle spielt. Wir werden später bei der Erörterung der Reaktionsmechanismen hierauf noch näher einzugehen haben.

Dieser ungesättigte Thioäther (XVII) konnte durch Umkristallisation aus wenig Methanol rein in farblosen, sublimierenden Stäbchen vom Festpunkt $83-84^\circ$ erhalten werden. Diese Verbindung gibt natürlich mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion.

Eine gute Methode zur Reindarstellung dieser Verbindung ist wohl dann gegeben, wenn man in wenig Methanol unter guter Kühlung und Zugabe einer nur katalytischen Menge Alkali umsetzt.

IV. Umsetzungen des 2,5-Dihydroxy-1,4-dithians.

Dieses Dithian, das als Grundkörper dieser Verbindungs-
klasse anzusehen ist, wurde erstmals von G.Hesse und I.Joer-
der ¹⁹⁾ 1952 über das Acetal des Merkaptoacetaldehyds erhal-
ten. Für die Darstellung kommt aber dieses Verfahren nicht
mehr in Frage, da es O.Hromatka und R.Haberl ²⁰⁾ 1954 gelang,
das 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian direkt aus Chloracetaldehydhy-
drat mit wässriger NaHS-Lösung in einer Ausbeute von 61 %
zu gewinnen. Wir selbst konnten diese Methode vereinfachen
und verbessern, indem wir die im Handel befindliche wässrige
Chloracetaldehyd-Lösung mit wässriger NaHS-Lösung bei et-
wa -5° umsetzten. So erhält man die Verbindung in einer Aus-
beute von 86 % direkt aus der Reaktionslösung schon sehr rein
als kristallisiertes Produkt vom Festpunkt 140-145°, das für
die Umsetzungen ohne weitere Reinigung verwendet werden kann.
Auch hier ist die Darstellung eines möglichst reinen Rohpro-
duktes wichtig, da die nachträgliche Reinigung durch Umkri-
stallisation aus Äthanol nur unter ziemlichsten Verlusten mög-
lich ist. O.Hromatka gibt den Festpunkt der so gereinigten
Verbindung mit 151° an. Während dieser Arbeit veröffentlichte
F.Asinger ²¹⁾ eine gleichfalls auf dieser Basis beruhende Dar-
stellung, bei der die vorherige Gewinnung der Chloracetalde-
hydlösung aus Paraldehyd mit Chlor in stark salzsaurer Lösung
noch mit in die Reaktion einbezogen wird, wobei aber ein ziem-
lich verunreinigtes Rohprodukt anfällt.

Dieses Dithian, das Dimere des sicherlich sehr unbestän-
digen Merkaptoacetaldehyds, zeichnet sich seinerseits durch
eine ziemliche Beständigkeit aus. Das bedeutet, daß hier das
folgende Bildungs- bzw. Zerfallsgleichgewicht besonders stark
nach der Seite des Dimeren hin tendiert.



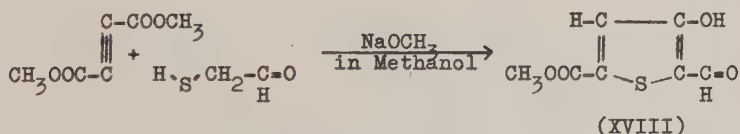
Wie nun unsere Versuche zeigen, spaltet sich aber auch
dieses Dithian selbst bei tiefer Temperatur noch leicht wie-

der in das Mercaptan auf, wenn man in Methanol bei Anwesenheit eines dreifach ungesättigten Carbonsäureesters durch Zugabe von Alkali die Voraussetzung schafft, unter der sich der im Gleichgewicht befindliche Merkaptoacetaldehyd mit seiner -SH-Gruppe an die Dreifachbindung des Esters anlagern kann. Daß der so primär sich bildende ungesättigte Thioäther nun trotz seiner empfindlichen Aldehyd-Gruppe in der Lage ist, sich im alkalischen Medium unter innermolekularer Esterkondensation mit seiner im Molekül enthaltenen aktivierten -CH₂-Gruppe zu 3-Hydroxy-2-formyl-thiophenen umzusetzen, beweisen die folgenden Reaktionen.

Damit wird erstmals auch beim Thiophen eine Körperklasse zugänglich, die in ihrer Konfiguration den sehr reaktionsfähigen Salicylaldehyden beim Benzol entspricht.

1.) Umsetzung von 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian mit Acetylen-dicarbonensäuremethylester.

Wir konnten hier durch Umsetzung der beiden Komponenten in Methanol mit 2n methanolischer NaOCH₃-Lösung in einer Ausbeute von 40 % das 3-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-formyl-thiophen (XVIII) erhalten.



Wie wir bei den Versuchen feststellen konnten, erhält man das nach obigem Schema sich bildende Thiophenderivat dann ziemlich rein und in der angegebenen Ausbeute, wenn man bei niedriger Reaktionstemperatur arbeitet. Dies wird verständlich, wenn man bedenkt, daß gerade dieses Dithian auf Grund seiner empfindlichen Konfiguration dann leicht zu unerwünschten Nebenreaktionen neigt, wenn eine erhöhte Temperatur vorliegt.

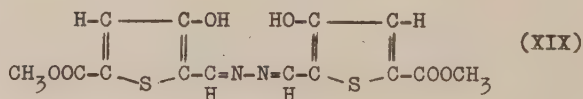
Die Verbindung (XVIII) kann nach dem Ansäuern mit verdünnter HCl unter Zusatz von Wasser direkt aus der Re-

aktionslösung schon ziemlich rein isoliert werden. Durch Umkristallisation aus 60-70 %igem Methanol erhält man die reine Verbindung in sublimierenden, farblosen Spießen vom Festpunkt 162-163°.

Diese Verbindung ist auch in kaltem Methanol noch merklich löslich. In Methanol mit Eisen(III)-chlorid zeigt sie eine bleibende, rot-bräunliche Färbung, die auf Zusatz von Wasser in dunkelrot übergeht. Selbst noch stark verdünnte methanolische Lösungen dieses Thiophenderivates zeigen auf Zusatz von Spuren von Alkali oder beim Verdünnen mit Leitungswasser eine intensive grüne Fluorescenz. Diese Erscheinung, die bei den homologen 2-Carbomethoxy- bzw. 2-Acetyl-thiophenverbindungen ebenfalls zu beobachten ist, tritt hier besonders stark auf. Die Fluorescenz verschwindet beim Ansäuern.

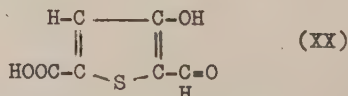
Auffällige Farbreaktionen treten beim Erhitzen dieser Verbindung mit conc. HCl auf. So wird eine stark salzsaure, methanolische Lösung beim Erhitzen auf dem Wasserbad hellrot, eine Lösung in Aceton färbt sich beim Erhitzen mit conc. HCl über hellrot, tief-rot, violett nach tief-violett. Wir gehen auf Seite 31 noch näher auf diese Erscheinungen ein.

Mit Hydrazinhydrat in Eisessig bildet sich glatt das Azin (XIX),



das aus Dimethylformamid-Methanol rein in orangeroten Stäbchen erhalten wird, die bei 278-279° unter Dunkelfärbung schmelzen.

Durch Verseifung des 3-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-formylthiophens mit verdünnter, wässriger NaOH auf dem Wasserbad erhält man die Carbonsäure, das 3-Hydroxy-5-carboxy-2-formylthiophen (XX).



das rein durch Umkristallisation aus Wasser in sublimierenden, farblosen Kristallen anfällt, die ab 216° unter Zerset-

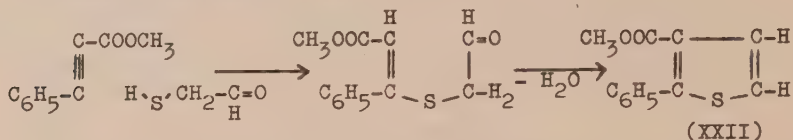
zung und Rotfärbung schmelzen.

Die Verbindung (XX) zeigt in Methanol mit Eisen(III)-chlorid eine rot-bräunliche Färbung, die auf Zusatz von Wasser in rot übergeht.

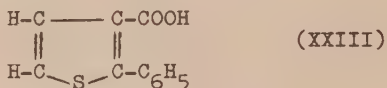
2.) Umsetzung von 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian mit Phenylpropiolsäuremethylester.

Wie wir schon aus den ersten Versuchen entnehmen mußten, erweist sich die Gewinnung des 3-Hydroxy-5-phenyl-2-formyl-thiophens (XXI) durch Umsetzung dieser beiden Komponenten in Methanol mit NaOCH_3 als recht schwierig. Wir hatten zwar von vornherein nur mit geringen Ausbeuten gerechnet, mußten dann aber feststellen, daß hier außerdem noch die Isolierung des Reaktionsproduktes besondere Schwierigkeiten bereitet. So erhielten wir im Anfang auch bei noch so vorsichtigem Ausfällen des Reaktionsproduktes mit verdünnter HCl und Wasser immer nur rot angefärbte Gemische, aus denen eine Isolierung des 3-Hydroxy-thiophenderivates nicht möglich war. Bei allen diesen Versuchen kristallisierte aus dem Filtrat beim Stehen oft erst nach einiger Zeit geringe Anteile an farblosen, oberflächlich rosa angefärbten Nadeln aus. Wir konnten diese Verbindung rein in farblosen Nadeln vom Festpunkt $74-75^\circ$ durch mehrmaliges Umkristallisieren aus 70-80 %igem Methanol erhalten. Dieses Produkt zeigte keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Unsere erste Vermutung, daß es sich bei dieser Verbindung um den in dieser Reaktion als Zwischenstufe im Gleichgewicht anzunehmenden ungesättigten Thioäther, den β -Merkaptoacetaldehyd-zimtsäuremethylester handeln müßte, wurde durch die Verbrennungsergebnisse widerlegt. Diese Werte ließen keinen Zweifel daran, daß in dieser Umsetzung erstmals eine Konkurrenzreaktion in Erscheinung trat, bei der über die vorerwähnte, ungesättigte Thioätherzwischenstufe durch eine innermolekulare Aldolkondensation der Aldehyd-Gruppe nach umseitigem Schema das 3-Carbo-methoxy-2-phenyl-thiophen (XXII) gebildet wurde.

Bei der Erörterung der Reaktionsmechanismen gehen wir auch auf den Ablauf dieser cyclisierenden Aldolkondensation noch näher ein, sodaß wir uns hier mit einer schematischen Wiedergabe begnügen können.

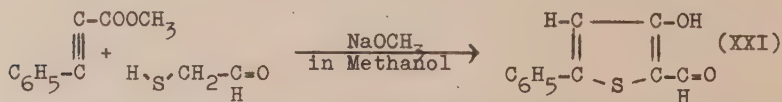


Die Identität der Verbindung konnte dadurch erhärtet werden, daß wir durch Verseifung mit methanolischer KOH ein Produkt erhielten, dessen Verbrennungswerte und Eigenschaften eindeutig auf das Verseifungsprodukt von XXII, das 3-Carboxy-2-phenyl-thiophen (XXIII) hinweisen.



Diese Verbindung kann rein durch Umkristallisation aus 70-80 %igem Methanol in farblosen, sublimierenden Blättchen vom Festpunkt 230-233° erhalten werden und gibt natürlich ebenfalls mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion.

Während uns die Isolierung des bei dieser Umsetzung als Nebenprodukt anfallenden 3-Carbomethoxy-2-phenyl-thiophens leicht schon aus den ersten Ansätzen gelang, brauchten wir eine Reihe weiterer Versuche, bis wir die Reaktionsbedingungen ermittelt hatten, unter denen sich das nach folgendem Schema in dieser Reaktion gleichfalls bildende 3-Hydroxy-5-phenyl-2-formyl-thiophen (XXI) so abschied, daß eine Reindarstellung aus dem anfallenden Rohprodukt möglich war.



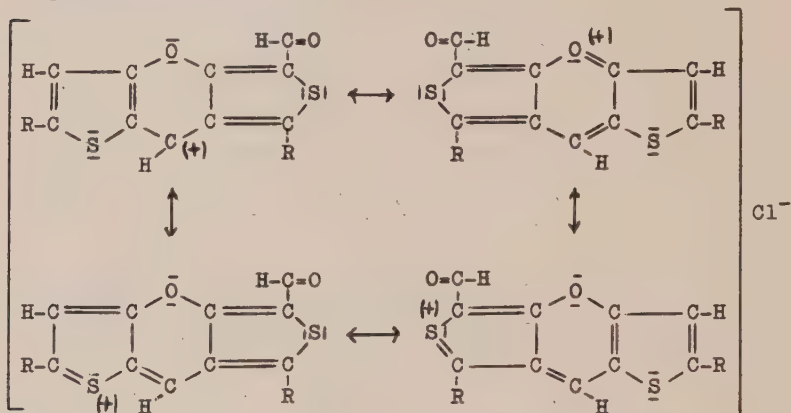
Das konnten wir erreichen, indem wir auch hier bei niedriger Temperatur umsetzten. Es zeigte sich nämlich, daß die obige Reaktion auch bei 0° noch mit genügender Geschwindigkeit

abläuft. Die Ausfällung des Reaktionsproduktes nach dem Ansäuern mit Eisessig wurde durch genaue Dosierung der zuzugebenden Wassermenge auf die zuerst anfallenden Anteile beschränkt, sodaß hier sofort ein ziemlich reines Rohprodukt des 3-Hydroxy-thiophenderivates ausfiel. Dabei ist die Verwendung von Eisessig an Stelle von Mineralsäure unerläßlich, da so die sonst auftretende Farbstoffbildung vermieden wird. Es gelang uns auf diese Weise, aus einem Ansatz 20 % an 3-Hydroxy-5-phenyl-2-formyl-thiophen (XXI) und aus dem Filtrat 11 % an 3-Carbomethoxy-2-phenyl-thiophen (XXII) zu erhalten.

Aus dem Rohprodukt von XXI gewinnt man die reine Verbindung durch Umkristallisation aus Methanol-Eisessig-Wasser (6:1:3) in farblosen, sublimierenden Spießen vom Festpunkt 155-156°. In Methanol mit Eisen(III)-chlorid zeigt dieses 3-Hydroxy-thiophenderivat eine bleibende rot-bräunliche Färbung, die auf Zusatz von Wasser in rot übergeht.

Besonders augenfällig sind die intensiven Färbungen, die bei diesem 3-Hydroxy-2-formyl-thiophenderivat noch leichter und auch beständiger als bei dem Homologen XVIII auf Zugabe von conc. HCl auftreten. So färbt sich eine methanolische, salzsaure Lösung sofort stark rot-violett. Schon nach kurzem Erhitzen auf dem Wasserbad scheidet sich aus der Lösung ein voluminöser rot-violetter Niederschlag ab. Lösungen in Aceton zeigen beim Erhitzen mit conc. HCl im Wechsel über grün schnell eine tief blau-grüne Färbung, aus der sich beim Erkalten ein tief blauer Niederschlag ausscheidet. Diese Färbungen bleiben im Gegensatz zu denen des Homologen XVIII auch beim Verdünnen der Lösungen mit Wasser, Methanol bzw. Aceton erhalten. Leider war es uns im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich, diese Reaktionen näher zu untersuchen. Es besteht aber auch so schon kein Zweifel mehr, daß hier definierte Verbindungen mit Farbstoffcharakter entstehen. Wir haben auf Grund der von uns gemachten Beobachtungen die Vermutung, daß diese Oxyaldehyde des Thiophens im Gegensatz zum Salicylaldehyd, der dazu eine geeignete Fremdkomponente braucht, im stark

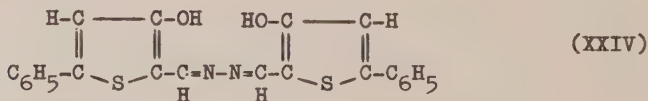
saurem Medium schon unter Selbstkondensation Pyryliumsalze folgender Struktur bilden können,



bei denen unter Einbeziehung der Schwefelatome in die Mesomerie dieses Kations intensive Farbwirkungen zu erwarten wären. Die in Aceton zu beobachtenden Farbvertiefungen wären dann durch weitere Kondensationsreaktionen mit der im Molekül noch vorhandenen Aldehyd-Gruppe zu erklären.

Ob nun diese vorstehend aufgezeigte Deutung mit den Tatsachen in Einklang steht, werden erst noch entsprechende Untersuchungen beweisen müssen.

Auch das 3-Hydroxy-5-phenyl-2-formyl-thiophen (XXI) bildet in Eisessig mit Hydrazinhydrat glatt das entsprechende Azin (XXIV),

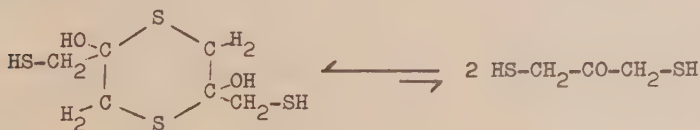


das aus Dimethylformamid-Methanol (4:1) rein in ziegelroten Stäbchen erhalten wird, die ab $\sim 280^{\circ}$ unter Dunkelfärbung schmelzen.

V. Umsetzungen des 2,5-Dimerkaptomethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithians.

Diese Verbindung wurde erstmals von L.Schotte ²²⁾ aus 1,3-Dichloraceton durch Umsetzung mit wässriger NaHS-Lösung dargestellt. Er bezeichnet sie noch als 1,3-Dimerkapto-aceton, trotzdem ihm schon das Vorliegen der Dithian-Struktur auch bei dieser Verbindung bekannt war. Wie nun schon aus seinen Ausführungen hervorging, ist dieses Dithian vom Festpunkt 85-86° ziemlich unbeständig und kann nicht durch Umkristallisation gereinigt werden. Wir legten deshalb besonderen Wert darauf, nach der von L.Schotte angegebenen Methode ein möglichst reines und haltbares Rohprodukt zu erhalten, was uns unter Einhaltung der im experimentellen Teil angeführten Bedingungen auch gelang. Wir konnten so in einer Ausbeute von 87 % ein ziemlich reines, im Vakuum gut haltbares Rohprodukt gewinnen, das für unsere Umsetzungen direkt verwendet werden konnte.

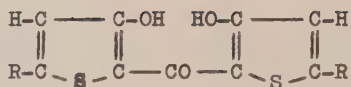
Das 2,5-Dimerkaptomethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian ist nun ebenfalls in der Lage, unter Aufspaltung des Dithian-Ringes und Ausbildung der 1,3-Dimerkaptoaceton-Form zu reagieren, wie schon L.Schotte an Hand einiger Reaktionen nachweisen konnte.



In der Hoffnung, daß sich das nach obigem Schema im Gleichgewicht vorhandene 1,3-Dimerkapto-aceton im alkalischen Medium mit seinen beiden -SH-Gruppen jeweils an die Dreifachbindung von zwei Molekülen der ungesättigten Carbonsäureester anlagern würde, setzten wir auch dieses Dithian in entsprechenden Versuchen ein.

Wie unsere Ergebnisse zeigen, läuft die Reaktion tatsächlich in dem von uns angenommenen Sinne und es bilden sich über primär eintretende Additionen unter nachfolgenden Esterkondensationen Thiophenverbindungen mit

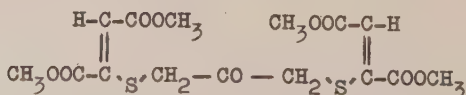
folgender Struktur,



die im Grundgerüst dem Benzophenon der Benzol-Reihe entsprechen.

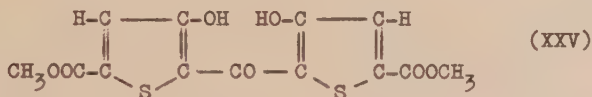
1.) Umsetzungen von 2,5-Dimercaptomethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian mit Acetylendicarbonsäuredimethylester.

In Vorversuchen hatten wir feststellen können, daß diese beiden Komponenten im Verhältnis 1:2 in Methanol auf Zugabe von NaOCH_3 sehr stürmisch mit einander reagierten, wobei eine besonders starke Wärmetönung auftrat, die, wie die sofortige Dunkelfärbung der Lösung anzeigte, einen geordneten Ablauf der Reaktion wegen eintretender Zersetzung nicht mehr gewährleistete. Durch tiefe Kühlung und zuerst sehr vorsichtige Zugabe von verdünnter 2n methanolischer NaOCH_3 -Lösung gelang es uns, die Geschwindigkeit der die Umsetzung einleitenden Additionsreaktion soweit herabzusetzen, daß auch hier keine störende Wärmetönung mehr auftrat. Wenn man berücksichtigt, daß bei dieser Dithianverbindung im Gegensatz zu den bisher verwendeten schon ohne vorherige Aufspaltung anlagerungsfähige -SH-Gruppen vorhanden sind, ist der Ablauf der Reaktion so anzunehmen, daß diese sofort mit der Hälfte der vorhandenen Acetylendicarbonsäureester-Moleküle unter Addition der -SH-Gruppen an die Dreifachbindung reagieren. Durch diese Anlagerungen ist natürlich eine beschleunigte Aufspaltung des Dithianringes gegeben, wodurch auch dessen freiwerdende -SH-Gruppen unter Addition an die Dreifachbindungen der zweiten Hälfte der Acetylendicarbonsäureester-Moleküle reagieren können. Der so entstehende ungesättigte Thioäther folgender Konfiguration,



ist dann die geeignete Zwischenstufe dieser Reaktion, über

die sich mit der notwendigen Menge NaOCH_3 unter zweifacher innermolekularer Esterkondensation das gewünschte Bis-[3-hydroxy-5-carbomethoxy-thienyl-(2)]-keton (XXV) bilden kann.



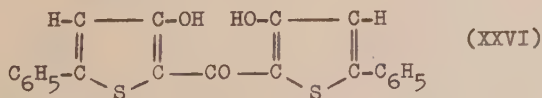
Es zeigte sich, daß die Ausbeute an (XXV) dann etwas höher wird, wenn man im zweiten Teil des Reaktionsablaufes einige Zeit erwärmt. Wir konnten so in einer Ausbeute von 49 % ein ziemlich reines Rohprodukt nach dem Ansäuern direkt aus der Reaktionslösung erhalten.

Diese Verbindung ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln bis auf Dimethylformamid schwer löslich, aus dem die reine Verbindung durch Umkristallisation in gelben, sublimierenden Stäbchen vom Festpunkt 257° gewonnen werden kann.

Mit Eisen(III)-chlorid in Methanol tritt nur eine bleibende, schwach gelb-braune Färbung auf, die aber aus Zusatz von Wasser in eine deutlich hell-rote Färbung übergeht.

2.) Umsetzung von 2,5-Dimerkaptomethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian mit Phenylpropiolsäuremethylester.

Es gelang uns zwar, auch diese beiden Komponenten in Methanol mit NaOCH_3 zum entsprechenden Bis-[3-hydroxy-5-phenyl-thienyl-(2)]-keton (XXVI) umzusetzen, doch verläuft diese Umsetzung nicht mehr so glatt wie die mit Acetylen-dicarbonssäuredimethylester.



Die Ausbeute wird hier geringer und die Isolierung des Reaktionsproduktes wird erschwert, da hier immer ein stark verunreinigtes Rohprodukt anfällt. Wir versuchen später

bei der Erörterung der Reaktionsmechanismen eine Deutung dafür zu finden, warum bei allen diesen Ringschlußreaktionen, gleich welche Merkaptankomponente Verwendung findet, nur immer die Umsetzungen mit Acetylendicarbonsäureester glatt ablaufen, während die der homologen Ester erschwert sind und zu Reaktionsgemischen mit bedeutend geringeren Ausbeuten führen.

Die Ausbeute an Thienyl-keton (XXVI) war dann am günstigsten, wenn wir die erste Phase der Reaktion auch hier unter guter Kühlung ablaufen ließen. Es wurde dann nachfolgend einige Zeit auf 40-50° erhitzt. Das beim Ansäuern ausfallende Rohprodukt war dann zwar stark verunreinigt, doch konnten wir hieraus durch einmaliges Umkristallisieren aus Butylacetat immerhin noch 32 % eines nun ziemlich reinen Rohproduktes erhalten.

Die reine Verbindung kristallisiert aus Butylacetat in gold-gelben, sublimierenden Nadeln vom Festpunkt 236-238°.

In Methanol mit Eisen(III)-chlorid tritt ebenfalls auch bei diesem Thienyl-keton eine bleibende, rot-braune Färbung auf, die bei Zusatz von Wasser in rot übergeht.

3.) Umsetzung von 2,5-Dimerkaptomethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian mit α , β -Dichlor-zimtsäuremethylester.

Hier unternahmen wir nur einen Versuch, um grundsätzlich festzustellen, ob sich die Verbindung (XXVI) ebenfalls durch Umsetzung dieser beiden Komponenten in Methanol mittels NaOCH_3 bilden kann. Wir erhielten unter den angegebenen Versuchsbedingungen, wenn auch nur in einer Ausbeute von 11%, hier ebenfalls das Bis-[3-hydroxy-5-phenyl-thienyl-(2)]-keton (XXVI) direkt ziemlich rein. Ob diese Methode durch systematische Untersuchungen soweit verbessert werden kann, daß sich befriedigendere Ausbeuten ergeben, muß erst noch festgestellt werden.

Den Reaktionsablauf hat man sich wohl so vorzustellen, daß zuerst eine Chlor enthaltende Thioätherzwischenstufe umseitiger Konfiguration gebildet wird,

in einer Ausbeute von 81 % erhalten, wenn wir in Methanol unter Kühlung und Zusatz von nur wenig NaOCH_3 -Lösung umsetzten. Die umseitig aufgezeigten Konfigurationen sind nur zwei Extremfälle der drei Isomeriemöglichkeiten, unter denen dieser Thioäther anfallen kann. Auf die Konsequenzen, die sich auf Grund dieser Isomeriemöglichkeiten unter Umständen für die innermolekularen Esterkondensationen der Ringschlußreaktionen ergeben, gehen wir später noch näher ein.

Aus unseren Versuchen kann man entnehmen, daß für die Darstellung des Bis-[3-hydroxy-thienyl-(2)]-ketons in der zweiten Phase der Reaktion bei erhöhter Temperatur gearbeitet werden muß. Aber auch dann werden wahrscheinlich Schwierigkeiten bei der Isolierung auftreten, da die Nebenprodukte der Umsetzung schwerer löslich als die gewünschte Thiophen-Verbindung sind. Es empfiehlt sich deshalb, hier einmal den Versuch zu machen, das vorher isolierte Thioätherzwischenprodukt XXVII mit Na in Äther oder Benzol umzusetzen, eine Methode, die in manchen Fällen vielleicht zweckmäßiger ist.

VI. Umsetzungen des Phenacylmerkaptan.

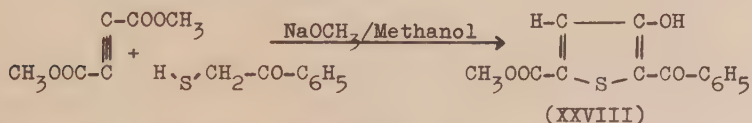
Dieses Merkaptan wurde bisher einzig von B.Groth ²³⁾ dargestellt, der diese Verbindung auf zwei Wegen erhalten konnte. Präparativ brauchbar ist aber nur die etwas umständliche Methode, bei der das Merkaptan durch Zersetzung der Phenacyl-carbo-thiolon-glycolsäure gewonnen wird. Seine Versuche, das Phenacylmerkaptan durch Umsetzung von wässriger NaHS -Lösung unter Kühlung und Zusatz von Äther mit Bromacetophenon darzustellen, ergaben nur Ausbeuten bis zu 13 %, wie er indirekt durch Titration feststellen konnte. Hier bildete sich als Hauptprodukt der Umsetzung immer das Diphenacylsulfid.

In den beiden Versuchen, die wir auf dieser Grundlage mit wässriger NaHS -Lösung bei -5° mit Chloracetophenon in Methanol unternahmen, erhielten wir zwar die doppelte und auch isolierbare Ausbeute an Phenacylmerkaptan wie B.Groth, doch reicht diese Verbesserung noch nicht aus, um diese Methode präparativ brauchbar erscheinen zu lassen. Dieses Merkaptan stabilisiert sich leider nicht unter Dimerisierung

zum Dithian und deshalb setzt es sich unter diesen Reaktionsbedingungen sehr leicht mit einem zweiten Molekül Chloracetophenon zum Diphenacysulfid um. Im reinen Zustand ist es unterhalb 23° fest und dann auch sehr beständig.

1.) Umsetzung von Phenacylmerkaptan mit Acetylendicarbon-säuredimethylester.

Durch Umsetzung dieser beiden Komponenten in Methanol mit NaOCH₃-Lösung konnten wir in einer Ausbeute von 78 % in einer recht glatt ablaufenden Reaktion das 3-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-benzoyl-thiophen (XXVIII) erhalten.

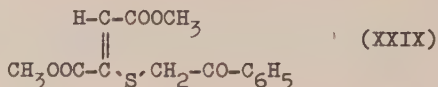


Auch hier mußte zuerst gut gekühlt werden, um die schon auf Zusatz von wenig NaOCH₃-Lösung auftretende starke Wärmetönung im Rahmen zu halten. Dabei fiel sofort ein farbloser Niederschlag aus, der sich beim weiteren Ablauf der Reaktion nach und nach wieder auflöste. Der an seiner Stelle dann sich abscheidende gelbe Niederschlag stellte schon das in Methanol bei Raumtemperatur nicht mehr gut lösliche Natriumsalz des 3-Hydroxy-thiophenderivat dar. Man konnte hier den Ablauf der Reaktion ausnahmsweise gut verfolgen. Das nach dem Ansäuern anfallende gelbe Rohprodukt ist ziemlich rein und man erhält aus ihm durch Umkristallisation aus Methanol die reine Verbindung in gelben Prismen vom Festpunkt 102°.

Diese Verbindung gibt in Methanol mit Eisen(III)-chlorid eine bleibende, rot-braune Färbung, die auf Zusatz von Wasser in rot übergeht.

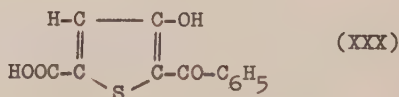
Um die Art des bei diesen Reaktionen zuerst ausfallenden, farblosen Zwischenproduktes festzustellen, unterbrachen wir die Umsetzung in einem Ansatz an dieser Stelle und trennten den Niederschlag ab. Wir erhielten diese

Verbindung rein in farblosen Stäbchen vom Festpunkt 120-122° durch Umkristallisation aus Methanol. Sie zeigte keine Eisen(III)-chloridreaktion und die Verbrennungswerte identifizierten sie als den α -Phenacylmerkaptto-fumarsäuredimethylester (XXIX).



In diesem Fall dürfte kein Zweifel darüber bestehen, daß von den beiden möglichen cis-trans Isomeren nur die obige Form mit trans-ständigen Carbomethoxy-Gruppen gebildet wird. Denn diese Konfiguration ist auf Grund der sich gegenseitig abstoßenden polaren Estergruppen energetisch bedeutend begünstigter.

Durch Verseifung mit methanolischer KOH erhielten wir aus XXVIII das 3-Hydroxy-5-carboxy-2-benzoyl-thiophen (XXX),



das durch Umkristallisation aus 50-60 %igem Methanol rein in schwach gelben, sublimierenden Nadeln vom Festpunkt 204-205° gewonnen wird. Die Lösungen in Methanol sind grün-gelb und ergeben mit Eisen(III)-chlorid eine bleibende Rotfärbung.

In gleichlaufenden Arbeiten von H. Pfeiffer ²⁴⁾ wurden weitere Umsetzungen von Phenacylmerkaptan mit Acetylen-carbonsäureestern durchgeführt.

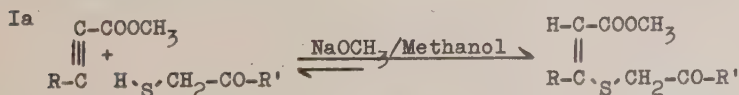
Tabelle I : Übersicht über die mit α -Merkapto-carbonyl-
verbindungen erhaltenen Thiophene.

Umsetzungen		$\begin{array}{c} \text{H-C} \text{ --- } \text{C-OH} \\ \qquad \quad \\ \text{R-C} \text{ --- S --- C-CO-R'} \end{array}$	Aus- beute	Kristall- form Festpunkt
von	mit			
Phenacylmer- kaptan	Acetylen- dicarbon- säuredime- thylester	$\text{R} = \text{COOCH}_3$ $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ 3-Hydroxy-5-carbo- methoxy-2-benzoyl- thiophen (XXVIII)	78 %	gelbe Prismen 102°
2,5-Dimethyl- 2,5-dihydroxy- 1,4-dithian	Acetylen- dicarbon- säuredime- thylester	$\text{R} = \text{COOCH}_3$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ 3-Hydroxy-5-carbo- methoxy-2-acetyl- thiophen (VII)	77 %	farblose Prismen 113°
2,5-Dihydroxy- 1,4-dithian	Acetylen- dicarbon- säuredime- thylester	$\text{R} = \text{COOCH}_3$ $\text{R}' = \text{H}$ 3-Hydroxy-5-carbo- methoxy-2-formyl- thiophen (XVIII)	40 %	farblose subl. Spieße 162-163°
2,5-Dimethyl- 2,5-dihydroxy- 1,4-dithian	Phenylpro- piolsäure- methylester	$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}' = \text{CH}_3$ 3-Hydroxy-5-phenyl- 2-acetyl-thiophen (X)	32 - 35 %	farblose Spieße 97-99°
2,5-Dihydroxy- 1,4-dithian	Phenylpro- piolsäure- methylester	$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}' = \text{H}$ 3-Hydroxy-5-phenyl- 2-formyl-thiophen (XXI)	20 %	farblose subl. Spieße 155-156°
		3-Carbomethoxy- 5-phenyl-thiophen (XXII)	11 %	farblose Nadeln 74-75°

Diskussion der Reaktionsmechanismen.

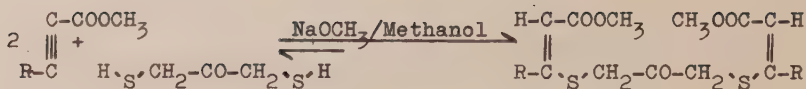
Da die Reaktionsmechanismen der vorstehend angeführten Ringschlußreaktionen im Grundsätzlichen übereinstimmen, können wir an dieser Stelle eine zusammengefaßte und vergleichende Erörterung bringen. Es wird sich dabei zeigen, daß der Reaktionsablauf dieser " Eintöpfe " zwar in den Grundzügen klar darzustellen ist, daß aber wichtige Feinheiten nur hypothetisch behandelt werden können. Unsere Ausführungen werden erkennen lassen, daß gerade in dieser Hinsicht der systematischen Isolierung und genauen Untersuchung der Thioätherzwischenstufen, die uns im Rahmen dieser Arbeit nur teilweise möglich war, aufklärende Bedeutung zukommt. Im übrigen konnten wir bei unseren Synthesen eine weitgehende Übereinstimmung zu den entsprechenden Umsetzungen mit Thioglycolsäureester feststellen und sind deshalb in der Lage, dort gemachte Erfahrungen vergleichsweise mit in unsere Erörterungen einzubeziehen.

Gemeinsam sind diesen Ringschlußreaktionen die zu Beginn stark exotherm ablaufenden Additionsreaktionen. Die dazu notwendigen Mercaptankomponenten werden bei den von uns verwendeten 2,5-Dihydroxy-1,4-dithianen auch noch bei tiefer Temperatur sehr schnell durch Aufspaltung des Dithianringes gebildet, wenn die Voraussetzungen für diese Additionsreaktionen, die Anwesenheit polarer, ungesättigter Gruppen und das Vorhandensein katalytischer Alkalimengen, gegeben sind. Wie wir feststellen konnten, lagern sich die Mercaptankomponenten unter den von uns eingehaltenen Bedingungen (Verwendung von molaren Mengen beider Reaktionspartner in Methanol und gute Kühlung) praktisch nur einmal an die Dreifachbindung der Carbonsäureester an. Damit haben wir uns in der methanolischen Lösung folgende Gleichgewichte vorzustellen,



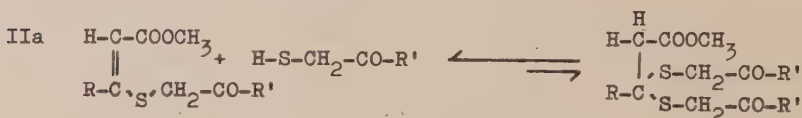
bzw.

Ib

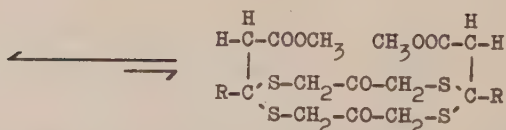
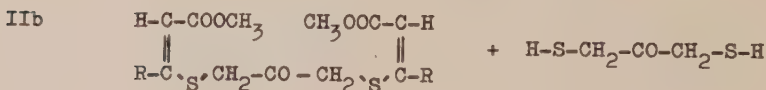


deren Gleichgewichtslage weitgehend auf der Seite der ungesättigten Thioäther liegt, wobei der Art der Substituenten R und R' keine merkbare Einflußnahme zukommen dürfte.

Entsprechende doppelte Anlagerungsprodukte, die sich nach folgendem Mechanismus mit den ungesättigten Thioäthern ins Gleichgewicht setzen könnten,

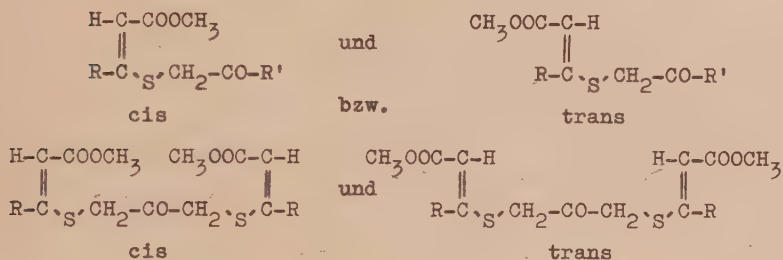


bzw.



treten zumindest unter den angegebenen Versuchsbedingungen primär nicht in dem Maße auf, daß wir sie isolieren konnten. Das ist auch durchaus verständlich, wenn man bedenkt, daß die Lage der Gleichgewichte IIa bzw. IIb, falls sich das letztere überhaupt bildet, nur dann stark auf der Seite der Merkaptole liegen, wenn die Merkaptankomponenten im Überschuß vorhanden sind. Hohe Konzentrationen (Fehlen von Lösungsmitteln) und erhöhte Temperaturen begünstigen die Bildung der Merkaptole. Wenn auch bei unseren Arbeitsbedingungen alle diese Voraussetzungen für die Merkaptolbildung fehlen, so können wir trotzdem ihre intermediäre Bildung nicht ausschließen. Auf die Konsequenzen, die sich hieraus unter Umständen für den Reaktionsablauf ergeben, kommen wir später noch zu sprechen.

Zunächst haben wir uns mit den auf jeden Fall in den Reaktionsgleichgewichten vorhandenen ungesättigten Thioätherzwischenstufen zu beschäftigen. Sie enthalten alle in ihren Molekülen zumindest eine Doppelbindung, wodurch zu erwarten ist, daß diese Verbindungen in zwei isomeren Formen folgender Konfigurationen anfallen können:



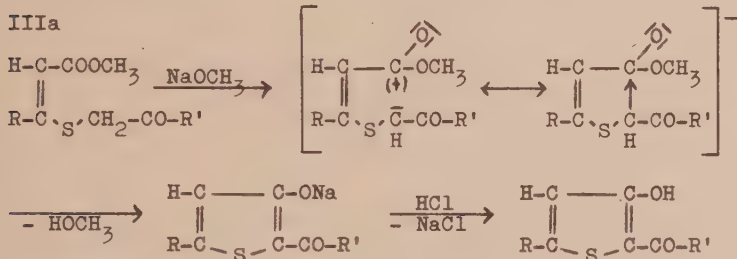
Hierbei bezeichnen wir als cis-Formen, diejenigen Konfigurationen, bei denen die zum Ringschluß befähigten Gruppen in Nachbarstellung stehen.

H. Fiesselman und F. Thoma²⁵⁾ konnten nun bei entsprechenden ungesättigten Thioäthern der Thioglycolsäureester, in denen R = -C₆H₅ bzw. -CH₃ und R' = -OCH₃ bzw. -OC₂H₅ sind, nachweisen, daß diese Verbindungen sowohl bei der Hitzezersetzung der entsprechenden Merkaptole als auch bei ihrer Bildung aus Benzoylessigester bzw. Acetessigester mit Thioglycolsäureester mittels HCl in Isomeren gemischen anfallen. In einem Falle gelang es ihnen, diese Gemische zu trennen und die beiden Isomeren in reiner, kristallisierter Form zu erhalten. Sie unternahmen mit diesen beiden Verbindungen getrennt in Methanol mit methanolischer KOH unter Kühlung mit Eiswasser Cyclisierungsversuche. Dabei zeigten die beiden Isomeren ein vollkommen verschiedenes Verhalten. In dem einen Falle bildete sich innerhalb einer Stunde in etwa 75 % Ausbeute das zu erwartende, entsprechende 3-Hydroxy-thiophenderivat, im anderen Falle wurde der ungesättigte Thioäther in etwa derselben Ausbeute unverändert zurückgewonnen, ohne daß ein Ring-

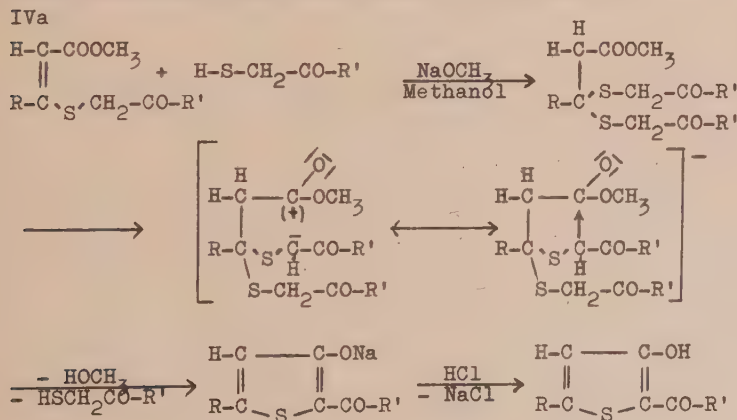
schlußprodukt nachgewiesen werden könnte. Auf Grund dieses unterschiedlichen Verhaltens ordnete F.Thoma dem ringschließenden Isomeren die cis- und dem anderen die trans-Konfiguration zu.

Wir sind auf diese speziellen Versuchsergebnisse von F.Thoma deshalb näher eingegangen, weil wir nachweisen konnten, daß wohl allgemein in den Reaktionsgleichgewichten dieser Thiophensynthesen entsprechende ungesättigte Thioäther als Zwischenstufen auftreten (vgl. z.B. Seite 19,25,37,40). Den von uns isolierten Thioätherzwischenstufen können wir zwar keine bestimmte Konfiguration zuordnen, wir wissen auch nicht, ob sie jeweils in bestimmten Isomerengemischen anfallen, diesbezügliche Aufklärungen müssen erst durch spezielle Untersuchungen erbracht werden, doch dürfte kein Zweifel darüber bestehen, daß diese Isomeriemöglichkeiten hier ebenfalls gegeben sind. Denn das Anfallen ungesättigter Thioätherzwischenstufen mit trans-ständigen nicht ringschließenden Gruppen würde eine Erklärungsmöglichkeit dafür bieten, daß diese Thiophensynthesen unabhängig von der Art der verwendeten Mercaptankomponenten immer nur dann leicht und mit bedeutend höheren Ausbeuten ablaufen, wenn $R = -COOCH_3$ bzw. $-COOC_2H_5$ ist, während in den anderen Fällen, wo $R = -C_6H_5$, $-CH_3$ oder $-H$ ist, die Umsetzungen erschwert erscheinen und, wie in einigen Fällen nachgewiesen werden konnte, auch nach längerer Reaktionszeit noch beträchtliche Mengen an nicht umgesetzten ungesättigten Thioäthern enthalten. Bei den Umsetzungen mit Acetylenedicarbonsäureester können wir nämlich, wie auf Seite 40 näher erläutert, mit ziemlicher Sicherheit annehmen, daß dort nur ungesättigte Thioäther mit cis-ständigen ringschließenden Gruppen in den Anlagerungsgleichgewichten vorliegen, wodurch hier im Gegensatz zu den Umsetzungen mit den homologen Acetylenedicarbonsäureestern nicht mit dem Anfallen störender, trans-ständige Gruppen enthaltender, ungesättigter Thioäther zu rechnen ist. Diese von der Art der Substituenten R abhängigen Konfigurationsunterschiede der im Reaktionsgleichgewicht vorhandenen ungesättigten Thioätherzwischenstufen können sich aber nur dann auf den Gesamtverlauf dieser Thiophensynthesen entscheidend auswirken, wenn die innermoleku-

laren, cyclisierenden Esterkondensationen nach folgendem Schema ablaufen,



wobei die ungesättigten Thioäther mit trans-ständigen, ringschließenden Gruppen für die Esterkondensationen ausfallen. Es muß aber erwähnt werden, daß auch eine innermolekulare, cyclisierende Esterkondensation nach folgendem Reaktionsschema über Merkaptoistufen möglich wäre,



doch müssen wir annehmen, daß in diesen " Eintöpfen " die Anteile der in den Additionsleichgewichten vorhandenen bzw. sich nach Verbrauch nur langsam nachbildenden Merkaptoistufen so gering sind, daß der Reaktionsablauf nach IVa für diese Thiophensynthesen nur von untergeordneter Bedeutung ist.

Anders liegen natürlich die Verhältnisse, wenn man wie F.Thoma, die auf saurem Wege rein dargestellten Merkaptole im alkalischen Medium der cyclisierenden Esterkondensation unterwirft. Hier hat man, wie die fast quantitativen Ausbeuten beweisen, hauptsächlich einen Reaktionsmechanismus nach IVa zu erwarten. Denn es ist anzunehmen, daß hier die cyclisierenden Esterkondensationen der Einstellung der Additions-gleichgewichte weitgehend den Rang ablaufen. Zumindest dürfte es in diesen Gleichgewichten nicht mehr zu merkbarer Aus-bildung von ungesättigten Thioäthern mit nach IIIa nicht ringschließenden, trans-ständigen Gruppen kommen, denn sonst könnten solche Ausbeuten nicht mehr erzielt werden. Leider lassen sich in den " Eintöpfen " keine annähernd gleichen Verhältnisse schaffen, denn hier können ja von vorneherein die Merkaptole nur immer als geringe Gleichgewichtsanteile der vorherrschend gebildeten ungesättigten Thioäther anfallen. In den Fällen, in denen $R = -C_6H_5$, $-CH_3$ oder $-H$ ist, dürften in den Additions-gleichgewichten hauptsächlich ungesättigte Thioäther mit trans-ständigen, nach IIIa nicht ringschließenden Gruppen enthalten sein, die weitgehend für die Thiophen-synthesen ausfallen. Denn die Möglichkeit, daß diese unge-sättigten Thioäther über ihre intermediär im Gleichgewicht sich langsam nachbildenden Merkaptolstufen doch noch unter Ringschluß nach IVa reagieren können, dürfte so gering sein, daß sie praktisch keine Rolle spielt. Es bedarf außerdem noch vergleichender Versuche, ob nicht auch bei der Merkap-tolbildung der Art der vorhandenen Substituenten R eine ge-wisse unterschiedliche Einflußnahme zukommt. Es erscheint nämlich nicht ausgeschlossen, daß die Merkaptolbildungen nur im Falle, wo $R = -C_6H_5$, $-CH_3$ oder $-H$ ist, erschwert sind.

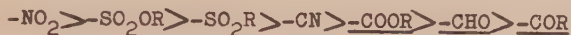
Zum Schluß dieser Erörterungen müssen wir noch etwas ge-nauer auf den Reaktionsmechanismus der cyclisierenden Ester-kondensation eingehen, die in ihrem Ablauf nach IIIa bzw. IVa von zwei Effekten bestimmend beherrscht wird. Da ist einmal die " Aufrichtungstendenz " der in der Estergruppe vorhande-nen $-CO$ -Doppelbindung, zum anderen die protonenlockernde Wir-kung, die die $-CO-R'$ -Gruppe auf die benachbarte $-CH_2$ -Gruppe ausübt (A und F - Effekt).

F.Arndt u. K.Eistert ²⁶⁾ haben für die Stärke dieser Effekte folgende, nach Gruppen geordnete Reihen aufgestellt:

1.) Aufrichtungstendenz und E - Effekt



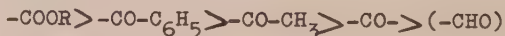
2.) A u. F - Effekt:



Wie wir aus den vorstehenden Reihen, in denen wir die für die cyclisierenden Esterkondensationen der " Eintöpfe " nach IIIa bzw. IVa in Frage kommenden Gruppen der anfallenden Thioätherzwischenstufen unterstrichen haben, entnehmen können, liegen die für die Umsetzungen zu 3-Hydroxy-thiophenverbindungen maßgeblichen Gruppen jeweils ziemlich am reaktionsträgststen Ende der beiden Reihen. Daß hier die Esterkondensationen trotzdem noch bei tiefer Temperatur ablaufen, dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die Ausbildung des aromatischen Thiophensystems mit seiner tiefen Energiemulde den Ablauf dieser Reaktionen sehr stark begünstigt. Wegen der mehr oder weniger großen Empfindlichkeit der Thioätherzwischenstufen, sind in diesen Umsetzungen Temperaturerhöhungen, die an sich den Ablauf der Esterkondensationen fördern und beschleunigen, nur bedingt anwendbar. So zeigt es sich, daß besonders bei den Umsetzungen mit 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian jede Temperaturerhöhung vermieden werden muß, während bei den Umsetzungen mit den anderen Mercaptanen geringe Temperaturerhöhungen nicht stören und in einigen Fällen sogar den Reaktionsablauf begünstigen, weil die dort entstehenden Thioätherzwischenstufen nicht so empfindlich sind.

Wir können nun aus der obigen Reihe 2.) entnehmen, daß die zu den 3-Hydroxy-thiophenverbindungen führenden Esterkondensationen gewisse Unterschiede im Ablauf aufweisen müssen, je nachdem welche Mercaptankomponenten in den Umsetzungen Verwendung finden, weil deren A u. F-Effekte eine im obigen Sinne abgestufte Stärke aufweisen müssen. Übereinstimmend mit der Theorie lassen die Ver-

suchsergebnisse auch klar erkennen, daß unsere Reaktionen, bei denen Mercaptane mit weniger aktivierten $-\text{CH}_2$ -Gruppen umgesetzt werden, gegenüber denen mit Thioglycolsäureester erschwert sind. Vieles spricht dafür, daß die auftretenden Unterschiede in Gesamtablauf und Ausbeute der jeweiligen Umsetzungen des Acetylendicarbonsäureesters mit den einzelnen Mercaptankomponenten, hier dürfte nur die Umsetzung mit 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian aus den vorerwähnten Gründen auszunehmen sein, weitgehendst nur auf die unterschiedlichen A u. F-Effekte der einzelnen Mercaptankomponenten zurückzuführen sind. Die sich hiernach abzeichnenden Einstufungen der aktivierenden Gruppen der einzelnen Mercaptane würde folgendes Bild ergeben,



das mit der Theorie durchaus in Einklang stehen dürfte, wenn man die unsichere Einordnung der Aldehyd-Gruppe ausklammert.

Wir könnten damit die Erörterung der Reaktionsmechanismen dieser " Eintöpfe " als abgeschlossen betrachten, wenn nicht im Falle der Umsetzung des Phenylpropiolsäureesters mit dem 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian die Besonderheit auftreten würde, daß dort neben der bisher diskutierten cyclisierenden Esterkondensation eine andere Cyclisierungsreaktion auftreten würde, die, wie auf Seite 30 angeführt, zur Bildung des 3-Carbomethoxy-2-phenyl-thiophens führt. Zwar bedarf es noch näherer Untersuchungen, bevor man etwas Endgültiges über den Ablauf dieser Reaktion sagen kann, doch hat die von uns an entsprechender Stelle gegebene Deutung, daß die Bildung dieser Thiophenverbindung durch eine cyclisierende Aldolkondensation nur über die ungesättigte Thioätherzwischenstufe mit der zur Estergruppe trans-ständigen Aldehyd-Gruppe erfolgt, eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich.

Unter alleiniger Berücksichtigung der Aldolkondensation erscheint zwar die Annahme eines Reaktionsablaufes über die Mercaptolstufe einleuchtender, wie aus den umseitigen zum Vergleich dargestellten Reaktionsschemen V u. VI hervorgeht, doch ergeben sich gegen einen Reaktionsablauf nach VI eine Reihe gewichtiger Gründe.

folgern sein, daß in dem Sonderfall der Umsetzungen des 2,5-Dihydroxy-1,4-dithians, von den in den " Eintöpfen " anfallenden ungesättigten Thioäthern der Anteil mit cis-ständiger Ester- und Aldehyd-Konfiguration nur nach IIIa unter Esterkondensation zu 3-Hydroxy-thiophenverbindungen und der mit trans-ständiger Ester- und Aldehyd-Konfiguration nur nach V unter Aldolkondensation zu 3-Carbalkoxy-thiophenen reagieren könnte.

° Mit einem Reaktionsablauf nach V würden natürlich die Versuchsergebnisse nur dann in Einklang stehen, wenn in der Umsetzung mit Acetylendicarbonsäureester nur ungesättigter Thioäther mit cis-ständiger Konfiguration der Ester- und Aldehyd-Gruppen, in der Umsetzung mit Phenylpropiolsäureester aber beide cis-trans Isomere sich als Zwischenstufen bilden würden, eine Folgerung, die sich schon recht zwingend ganz allgemein für die Esterkondensationen dieser " Eintöpfe " ergeben hatte und dort näher erörtert wurde.

Offenlassen müssen wir noch, das haben wir auch im Reaktionsschema V durch das H^+ über dem letzten Pfeil angedeutet, ob sich das 3-Carbomethoxy-2-phenyl-thiophen schon direkt im alkalischen Medium bildet. Denn in unseren Versuchen, bei denen es uns ja hauptsächlich um die Isolierung der gleichfalls entstehenden 3-Hydroxy-thiophenverbindung ging, konnten wir das nicht einwandfrei feststellen. Die Verbindung fiel dann immer nur als Nebenprodukt aus dem angesäuerten, stark verdünnten Filtrat mehr oder weniger langsam aus. Dabei konnten wir beobachten, daß die Geschwindigkeit der Ausfällung sehr stark von der Acidität der Lösung abhing, eine Erscheinung, die immerhin die Möglichkeit offen läßt, daß diese Reaktion erst im saurem Medium unter H_2O -Abspaltung abläuft.

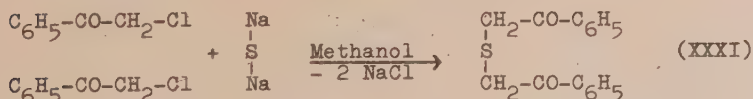
VII. Umsetzungen mit Diphenacylsulfid

Dieses Sulfid hat, wie wir aus der Literatur ersehen konnten, bisher noch kein besonderes Interesse gefunden. Deshalb liegen auch keine ausgearbeiteten Darstellungsmethoden vor, trotzdem die Verbindung schon lange bekannt ist ²⁷⁾.

B.Groth ²³⁾ erhielt das Diphenacylsulfid, als er versuchte, das Phenacylmercaptan aus NaHS und Bromacetophenon darzustellen, als unerwünschtes Hauptprodukt dieser Reaktion. L.Schotte ²⁸⁾ erwähnt in dieser Veröffentlichung ohne genaue Beschreibung die Darstellungsmöglichkeit des Diphenacylsulfids aus Chloracetophenon und NaHS.

Unsere Versuche auf diesem Weg das Diphenacylsulfid zu erhalten, hatten zwar Erfolg, doch fiel das Reaktionsprodukt wegen der auftretenden Nebenreaktionen immer sehr verunreinigt an. Außerdem schwankten die Ausbeuten trotz gleicher Versuchsbedingungen sehr stark, sodaß die angegebene Ausbeute von 71 % nur den Maximalwert darstellt.

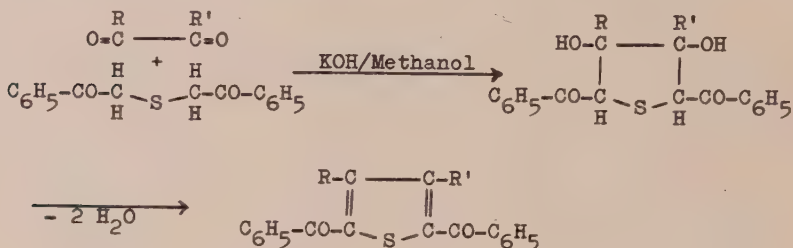
Geeigneter für die Darstellung des Diphenacylsulfids erwies sich die Umsetzung von Chloracetophenon mit dem $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$. Nach der von uns angegebenen Methode erhält man das Diphenacylsulfid fast rein direkt aus der Reaktionslösung in über 90 %iger Ausbeute. Einmaliges Umkristallisieren aus Methanol führt schon zu dem reinen Produkt vom Festpunkt $76,5-77^\circ$.



Damit hatten wir für diese Verbindung, mit der wir unsere Versuche zur Erweiterung der Hinsberg'schen Thio-
phensynthesen begannen, eine einfache und gute Darstellungsmöglichkeit gefunden.

Als Reaktionskomponenten für das Diphenacylsulfid setzten wir in unseren Versuchen zuerst Glyoxal, Phenylglyoxal, Diacetyl und Benzil ein. Wir hofften dabei, nach

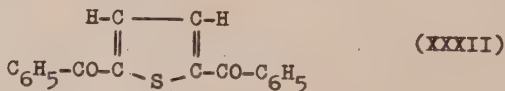
folgendem Schema zu entsprechenden Derivaten des 2,5-Dibenzoyl-thiophens zu gelangen:



In Vorversuchen hatte sich methanolische KOH als geeigneter Katalysator für diese Umsetzungen erwiesen. Als Lösungsmittel verwendeten wir Methanol. Etwas erhöhte Temperaturen begünstigten diese Reaktionen.

1.) Umsetzung mit Glyoxal.

Hier gelangten wir unter den angegebenen Versuchsbedingungen in einem schnellen und glatten Reaktionsablauf zum erwarteten 2,5-Dibenzoyl-thiophen (XXXII).

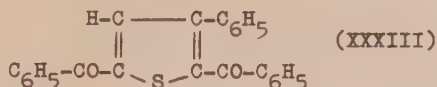


Zu dieser Umsetzung konnten wir die im Handel befindliche 30 %ige wässrige Lösung des Glyoxals verwenden; das Reaktionsprodukt kann dabei direkt aus der Reaktionslösung in einer Ausbeute von über 90 % erhalten werden. Aus Methanol umkristallisiert fällt die reine Verbindung in farblosen, glänzenden Blättchen vom Festpunkt 114-115° an.

Dieses Thiophenderivat wurde schon vor uns von Steinkopf²⁹⁾ dargestellt, der diese Verbindung aus Thiophen über die 2,5-Di-HgCl-Verbindung mit Benzoylchlorid erhalten konnte. Der dort angegebene Festpunkt von 114-115° stimmt mit dem unserigen überein.

2.) Umsetzung mit Phenylglyoxal.

Wir konnten auch hier in grundsätzlich gleicher Art in einer Ausbeute von 73 % das 3-Phenyl-2,5-dibenzoylthiophen (XXXIII) erhalten.



Bei dieser Umsetzung setzten wir das Phenylglyoxal $\cdot 1 \text{ H}_2\text{O}$ ein. Die Reaktion lief fast ebenso glatt ab, doch war die Ausbeute hier schon etwas geringer gegenüber der mit Glyoxal erzielten.

Die reine Verbindung kristallisiert aus Methanol in farblosen Prismen vom Festpunkt $106-108^\circ$.

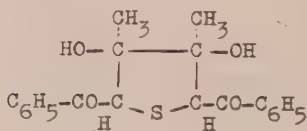
3.) Umsetzung mit Diacetyl.

Auch hier fiel schon nach kurzer Reaktionszeit mit methanolischer KOH ein starker Niederschlag aus, der direkt aus der alkalischen Reaktionslösung isoliert werden konnte.

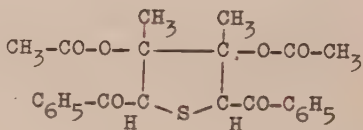
Wie aber die Verbrennungswerte ergaben, konnte es sich bei diesem Produkt nur dann um das zu erwartende 3,4-Dimethyl-2,5-dibenzoylthiophen handeln, wenn die Verbindung mit 2 Molekülen Kristallwasser kristallisierte. Das erschien aber weniger wahrscheinlich als die andere Möglichkeit, daß es sich bei diesem Produkt um das als Zwischenstufe der Reaktion auftretende 3,4-Dihydroxythiophanderivat handeln mußte, in dem ja 2 Moleküle Wasser mehr enthalten sind. Auch Hinsberg hatte, wenn auch nur bei der Umsetzung von Thiodiglycolsäureester mit Acenaphthenchinon, etwas Ähnliches feststellen müssen. Er erhielt dort ebenfalls eine Verbindung, die er nur in diesem Sinne glaubte deuten zu können.

Daß es sich bei dieser mit 90 % Ausbeute anfallenden Verbindung, die aus Benzol rein in farblosen, sublimieren-

den Nadeln erhalten werden kann, die ab $\sim 200^{\circ}$ unter Zersetzung schmelzen, wirklich nur um das 3,4-Dihydroxy-3,4-dimethyl-2,5-dibenzoyl-thiophan (XXXIV) handeln kann, dürfte dadurch hinreichend bewiesen sein, daß beim Erhitzen in Essigsäureanhydrid unter Zusatz von einigen Tropfen conc. H_2SO_4 eine zweifache Acetylierung eintrat, wie aus den Verbrennungswerten des dabei isolierten Umwandlungsproduktes einwandfrei zu erkennen ist. Dieses Diacetylderivat (XXXV) ergibt aus Methanol umkristallisiert farblose Prismen vom Festpunkt $161-162^{\circ}$.



(XXXIV)

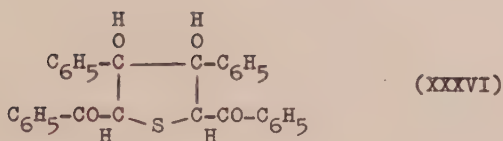


(XXXV)

Im Falle des Diacetyls und ebenso beim Benzil, wie weiter unten ersichtlich, zeigt also das intermediär entstehende 3,4-Dihydroxy-thiophanderivat (siehe Reaktionsschema auf Seite 54) in diesen Umsetzungen keine Neigung mehr, unter Wasserabspaltung in den Thiophenring überzugehen. Versuche, die Verbindung XXXIV mit Thionylchlorid in Pyridin in die entsprechende Thiophenverbindung überzuführen, hatten ebenfalls keinen Erfolg. Bei der Erörterung der Reaktionsmechanismen, wo wir sowieso auf die Thiophanverbindungen als Zwischenstufen dieser Thiophensynthesen etwas näher eingehen müssen, werden wir versuchen, eine Erklärung für dieses anomale Verhalten zu finden.

4.) Umsetzung mit Benzil.

Hier waren wir schon von vorne herein darauf gefaßt, daß das in einer Ausbeute von 62 % aus der Reaktionslösung anfallende Reaktionsprodukt keine Thiophenverbindung, sondern das an ihrer Stelle zu erwartende 3,4-Dihydroxy-3,4-diphenyl-2,5-dibenzoyl-thiophan (XXXVI) sein würde. Diese Annahme wurde auch durch die Verbrennungsergebnisse bestätigt.



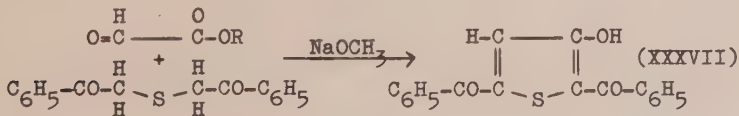
Das Benzil wies gegenüber dem Diacetyl eine merklich verringerte Reaktionsbereitschaft auf. Da ein Ausgleich durch Erhöhung der Reaktionstemperatur wegen der dann gleichzeitig begünstigten Benzilsäureumlagerung nicht möglich war, blieb die Ausbeute dieser Umsetzung hinter der mit Diacetyl erzielten zurück.

Das durch Umkristallisation aus Eisessig rein erhaltene Produkt fällt dabei in Form von farblosen Kristallrosetten an, die einen Festpunkt von 183° aufweisen.

5.) Umsetzung mit Glyoxylsäurebutylester.

Wir stellten diesen Ester analog einer von L. Vargha und M. Remengi³⁰⁾ für den Glyoxylsäureäthylester ausgearbeiteten Methode aus Weinsäuredibutylester durch Oxydation mit Pb_3O_4 in essigsaurer Lösung dar.

In dieser und in den beiden folgenden Umsetzungen mit Mesoxalsäure- bzw. Oxalsäure-Ester sollte der Versuch gemacht werden, ob sich das Diphenacylsulfid auch noch mit Ester-Gruppen enthaltenden Komponenten umsetzen konnte, wobei sich zum Beispiel beim Glyoxylsäurebutylester nach folgendem Schema



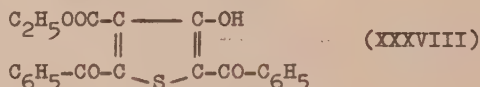
durch Aldol- und Ester-Kondensation ein 3-Hydroxy-2,5-dibenzoyl-thiophen bilden mußte. Wir wählten dabei Methanol als Lösungsmittel und NaOCH_3 in Form einer 2n methanolischen Lösung als Kondensationsmittel.

In der Tat erhielten wir in einer Ausbeute von 50 % das zu erwartende 3-Hydroxy-2,5-dibenzoyl-thiophen (XXXVII), wenn wir Diphenacylsulfid mit Glyoxylsäureester umsetzten.

Diese Verbindung kristallisiert aus Methanol in gelben Nadeln vom Festpunkt 136-137° und zeigt in diesem Lösungsmittel mit Eisen(III)-chlorid eine bleibende, rot-braune Färbung.

6.) Umsetzung mit Mesoxalsäurediäthylester.

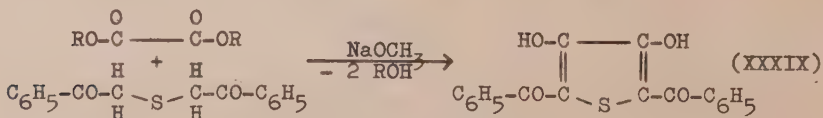
Schon etwas weniger glatt und nur noch in einer Ausbeute von 36 % konnten wir hier das 3-Hydroxy-4-carboäthoxy-2,5-dibenzoyl-thiophen (XXXVIII) gewinnen.



Diese Verbindung fällt aus Methanol rein in gelben Stäbchen an und hat einen Festpunkt von 123°. Die grün-gelbe methanolische Lösung zeigt mit Eisen(III)-chlorid eine tief-rote, bleibende Färbung.

7.) Umsetzung mit Oxalsäuredibutylester.

Wir versuchten nun zuletzt noch, nach dieser Methode auch das 3,4-Dihydroxy-thiophenderivat darzustellen. In Vorversuchen erwies sich der zu leicht verseifende Oxalsäuredimethylester als nicht geeignet. Wir verwendeten an seiner Stelle den weniger empfindlichen Oxalsäuredibutylester und konnten dann auch hier in einer Ausbeute von 25 % das 3,4-Dihydroxy-2,5-dibenzoyl-thiophen (XXXIX) erhalten.



Diese Verbindung kristallisiert aus Methanol rein in tiefgelben Nadeln vom Festpunkt 184-186°, bildet ein in Methanol schwer lösliches, rotes Natriumsalz, das deshalb auch schon

in der Reaktionslösung anfällt, und ergibt mit Eisen(III)-chlorid in Methanol eine bleibende, braune Färbung.

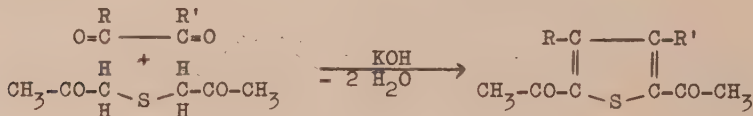
Wir müssen aus den Ergebnissen gerade der letzten Umsetzungen schließen, daß der Ablauf dieser Thiophensynthesen immer dann erschwert ist, wenn an den Ringschlüssen Esterkondensationen beteiligt sind. Im letzten Falle, wo gleich zwei Esterkondensationen ablaufen müssen, tritt diese Erschwerung, wie die geringe Ausbeute erkennen läßt, besonders deutlich in Erscheinung. Die Gründe hierfür sind durchschaubar, wir werden darüber noch eingehend bei der Erörterung der Reaktionsmechanismen zu sprechen haben. Das ist auch nicht der Grund, warum wir diese Gegebenheiten hier erwähnen, sondern wir wollen an dieser Stelle darauf hinweisen, daß in den Umsetzungen mit ablaufenden Esterkondensationen eine Abänderung der Methode, indem man die Reaktionen in Benzol oder Äther mit festem NaOCH_3 oder Natrium ablaufen läßt, versucht werden sollte. Wir glauben nämlich, daß so eine Verbesserung in Ablauf und Ausbeute auch dieser Synthesen erreicht werden kann.

VIII. Umsetzungen mit Diacetonysulfid.

Für die Darstellung dieser Verbindung sind in der Literatur einige Verfahren angegeben, die durchweg darauf beruhen, Chloraceton mit $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ umzusetzen. Wir bedienen uns der von O.Hromatka und E.Engel ¹⁴⁾ ausgearbeiteten Methode, bei der man zu Chloraceton langsam unter guter Kühlung eine wässrige $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ -Lösung zutropfen läßt. Aus dem zuerst anfallenden Öl erhält man nach Destillation in einer Ausbeute von fast 50 % ein ziemlich reines, sofort zu farblosen Kristallen erstarrendes Rohprodukt vom Festpunkt 45° , das man direkt für die Umsetzungen verwenden kann. Das Diacetonysulfid ist im Gegensatz zum Diphenacysulfid ziemlich unbeständig und färbt sich schon nach kurzer Zeit beim Aufbewahren unter Zersetzung dunkelbraun. Wir konnten aber feststellen, daß sich hieraus durch erneute Destillation der größte Teil des Diacetonyl-

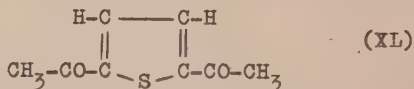
sulfids wieder unverändert in farblosen Kristallen zurückgewinnen läßt, sodaß diese Zersetzungen nur oberflächlich aufzutreten scheinen. B.Groth ¹⁶⁾, der auch diese Verbindung zuerst darstellte, indem er unter Kühlung in Methanol 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian unter Zusatz von NaOCH_3 mit Chloraceton umsetzte, hatte diese Unbeständigkeit des Diacetonysulfids ebenfalls schon feststellen müssen. So konnte er nachweisen, daß die Schwefelbrücke dieses Sulfides im alkalischen Medium ziemlich leicht aufspaltet, eine Erscheinung, die sich schon bei der Darstellung bemerkbar zu machen scheint und dort gute Kühlung und das Einhalten einer möglichst geringen Alkalität verlangt.

Es zeigte sich aber, wie unsere Versuche mit Glyoxal und Phenylglyoxal beweisen, daß auch das Diacetonysulfid zumindest mit diesen beiden Komponenten noch unter Ringschluß zu Thiophenverbindungen reagieren kann, die nach folgendem Schema unter zweifacher Aldolkondensation gebildet werden:



1.) Umsetzung mit Glyoxal.

Den Grundkörper dieser Reihe, das 2,5-Diacetyl-thiophen (XL), erhielten wir in einer Ausbeute von 45 % direkt aus der Reaktionslösung, wenn wir das Diacetonysulfid mit der wässrigen 30 %igen Glyoxal-Lösung in Wasser-Methanol mit KOH umsetzten.



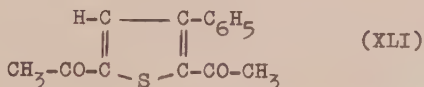
Wir mußten hier feststellen, daß der Zusatz von Wasser für den Ablauf dieser Reaktion notwendig ist. Dabei blieb aber undurchsichtig, ob für diese Erscheinung nur allein Löslichkeitsverhältnisse des Reaktionsproduktes verantwortlich sind

oder ob im rein methanolischen Medium das Diacetonysulfid leichter zersetzlich ist, was bei unseren Reaktionsbedingungen, kurze Reaktionszeit durch etwas erhöhte Reaktionstemperaturen von 35-40°, durchaus möglich sein könnte.

Die Verbindung XL ist schon bekannt. Sie kann durch nochmalige Acetylierung des 2-Acetyl-thiophens in der geringen Ausbeute von 4-5 % erhalten werden. Der in der Literatur ³¹⁾ angegebene Festpunkt von 172-173° stimmt mit dem unserer Verbindung überein, die rein aus wenig Methanol in farblosen Blättchen anfällt.

2.) Umsetzung mit Phenylglyoxal.

Unter fast gleichen Reaktionsbedingungen wie vorher beim Glyoxal bildete sich hier in einer Ausbeute von 43 % das 3-Phenyl-2,5-diacetyl-thiophen (XLI).

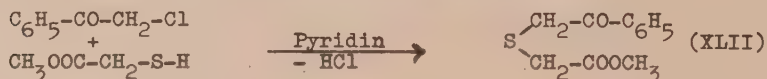


Die reine Verbindung kann durch Umkristallisation aus Methanol in farblosen Stäbchen vom Festpunkt 181-182° erhalten werden.

Schon die Ergebnisse dieser beiden Umsetzungen lassen klar erkennen, daß das Diacetonysulfid für diese Thiophensynthesen nicht mehr so geeignet ist, wie der von Hinsberg verwendete Thiodiglycolsäureester bzw. das von uns zuerst eingesetzte Diphenacylsulfid. Es muß deshalb damit gerechnet werden, daß die noch ausstehenden analogen Umsetzungen mit den anderen in Frage kommenden Komponenten, die ja durchweg nur noch eine geringere Aktivität für diese Reaktionen aufweisen, entweder garnicht oder nur noch sehr erschwert ablaufen.

IX. Umsetzungen mit Carbomethoxymethyl-phenacylsulfid.

Um zu klären, ob auch unsymmetrische Sulfide mit aktivierten $-\text{CH}_2$ -Gruppen für diese Thiophensynthesen geeignet sein würden, versuchten wir das bisher unbekannte Carbomethoxymethyl-phenacylsulfid (XLII) zu erhalten. Dessen Darstellung gelang uns in einer Ausbeute von 76 % recht glatt, indem wir Phenacylchlorid mit Thioglycolsäuremethylester in einem geringen Überschuß von Pyridin umsetzten. Die nach folgendem Schema unter HCl -Abspaltung ablaufende Reaktion,



trat zwar ohne Zusatz von Pyridin beim Erhitzen auf dem Wasserbad ebenfalls schon ein, führte aber dann selbst bei einer längeren Reaktionsdauer nur zu einer bedeutend geringeren Ausbeute, wie unser entsprechendes Versuchsergebnis erkennen läßt.

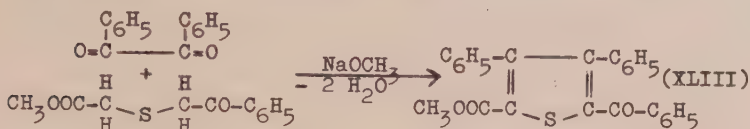
Das aus der Reaktionslösung nach Ausziehen mit Methylenchlorid durch Destillation zu erhaltende Sulfid (XLII) ist in reinem Zustand eine fast farblose, ölige Flüssigkeit vom Siedepunkt $161\text{-}162^\circ/0,3 \text{ mm}$, die unter Kühlung zu farblosen Kristallen vom Festpunkt $19\text{-}20^\circ$ erstarrt.

1.) Umsetzung mit Benzil.

In diesem Fall war es für uns von besonderem Interesse, wie sich das in seiner Struktur zwischen dem Thiodiglycolsäure-dimethylester und dem Diphenacylsulfid liegende Carbomethoxymethyl-phenacylsulfid verhalten würde, ob es nämlich, vorausgesetzt, daß es überhaupt reagierte, befähigt sein würde, wie der Thiodiglycolsäureester zur Thiophenstufe durchzureagieren, oder ob auch hier die Umsetzung wie beim Diphenacylsulfid bei der 3,4-Dihydroxy-thiophanverbindung stehen bleiben würde.

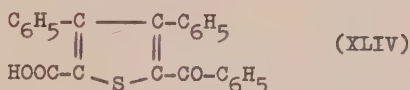
Wie unser Versuchsergebnis zeigt, genügt schon die eine in diesem Sulfid XLII enthaltene Estergruppe, um die Reaktion bis zur Thiophenstufe durchlaufen zu lassen. Dabei bildet

sich nach folgendem Schema in einer Ausbeute von 32 % das 3,4-Diphenyl-5-carbomethoxy-2-benzoyl-thiophen (XLIII).



Diese Verbindung kann aus wenig Aceton rein in farblosen, sublimierenden Nadeln vom Festpunkt 184-185° erhalten werden.

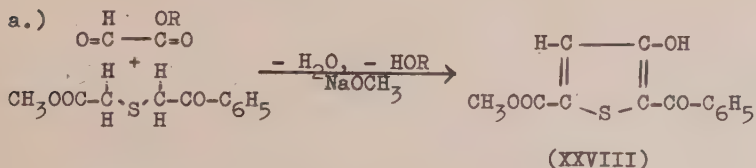
Durch Verseifung mit methanolischer KOH konnten wir aus der Verbindung XLIII das 3,4-Diphenyl-5-carboxy-2-benzoyl-thiophen (XLIV) gewinnen,

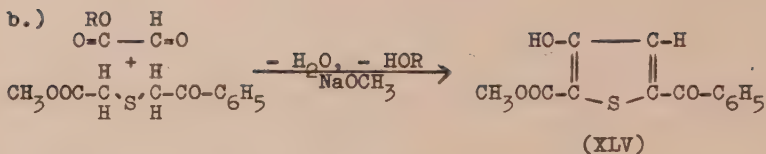


das rein aus Methanol-Wasser in sublimierenden, farblosen Prismen vom Festpunkt 224-226° anfällt.

2.) Umsetzung mit Glyoxylsäurebutylester.

Bedingt durch die Asymmetrie gleich beider Reaktionspartner, hatten wir bei dieser Umsetzung erstmals mit der Besonderheit gerechnet, daß bei eintretender Cyclisierung auf Grund der vorhandenen Variationsmöglichkeiten der mit einander reagierenden Gruppen die Bildung von zwei verschiedenen, isomeren Hydroxy-thiophenverbindungen gegeben sein würde, ein Vorgang, der in den folgenden Reaktionsschemen zum Ausdruck kommt.



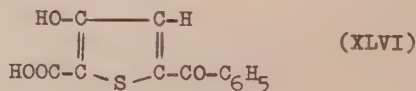


Von den beiden isomeren Hydroxy-thiophenverbindungen, die sich demnach hier bilden könnten, ist das 3-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-benzoyl-thiophen (XXVIII) schon bekannt. Es wurde von uns bei der Umsetzung des Acetylendicarbonsäuremethyl-esters mit Phenacylmercaptan erhalten, auf einem Weg also, bei dem über die Stellung der in der Verbindung vorliegenden -OH-Gruppe kein Zweifel bestehen kann (Siehe hierzu S. 39).

Unsere Versuchsergebnisse zeigen nun aber, daß in dieser Umsetzung des Glyoxylsäureesters von den beiden an sich möglichen Cyclisierungsreaktionen nur ausschließlich die eine, und zwar die Cyclisierung nach b.) abläuft. Das wird eindeutig dadurch bewiesen, daß sich beim Ansäuern mit verdünnter Säure aus der Reaktionslösung nur eine von XXVIII verschiedene, aber mit ihr isomere Hydroxy-thiophenverbindung abscheidet, bei der es sich demnach um das 4-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-benzoyl-thiophen (XLV) handeln muß.

Diese Verbindung XLV, die unter den angegebenen Bedingungen in einer Ausbeute bis zu 52 % (auf das Sulfid gerechnet) erhalten werden konnte, fällt aus Methanol rein in farblosen Nadeln vom Festpunkt 125-127° an. Sie ergibt im Gegensatz zum isomeren XXVIII in Methanol mit Eisen(III)-chlorid eine grau-blaue Färbung mit violetttem Schimmer, die auf Zusatz von Wasser in rot-violett umschlägt.

Die Verseifung der Verbindung XLV gelingt mit 2n methanolischer KOH auf dem Wasserbad und führt zum 4-Hydroxy-5-carboxy-2-benzoyl-thiophen (XLVI),



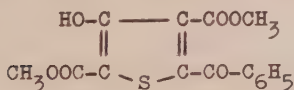
das nach Umkristallisation aus Methanol-Wasser (5:1) rein in farblosen Stäbchen erhalten wird die ab ~140° unter Zersetzung

schmelzen, wobei es sich um eine Decarboxylierung der Säure-Gruppe handeln dürfte.

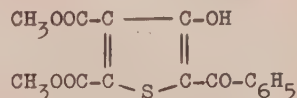
Diese Verbindung zeigt in Methanol mit Eisen(III)-chlorid eine blaue Färbung, die auf Zusatz von Wasser nach rot umschlägt.

3.) Umsetzung mit Mesoxalsäurediäthylester.

Wie wir nun schon erwartet hatten, läuft auch in dieser Umsetzung nur eine der beiden an sich möglichen Cyclisierungsreaktionen ab. Wir haben keinen Zweifel daran, trotzdem der exakte Beweis noch aussteht, daß hier analog wie beim Glyoxylsäureester nur ein Reaktionsablauf nach b.) eintritt, sodaß die bei dieser Reaktion in einer Ausbeute von 36 % anfallende Hydroxy-thiophenverbindung das 4-Hydroxy-3,5-dicarbomethoxy-2-benzoyl-thiophen (XLVII) darstellt und nicht etwa das mit der Verbindung XLVII isomere 3-Hydroxy-4,5-dicarbomethoxy-2-benzoyl-thiophen (XLVIIa).



(XLVII)



(XLVIIa)

Daß in dieser Umsetzung noch gleichzeitig eine Umesterung des Äthylesters in den Methylester eintritt, ist nicht verwunderlich, wenn man berücksichtigt, daß wir die Reaktion in Methanol bei 50-60° ablaufen ließen.

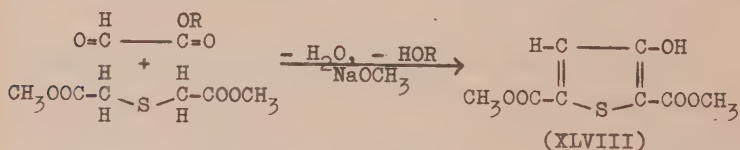
Für die von uns für diese Verbindung angegebene Konfiguration (XLVII) spricht nicht nur der analog zu dem des Glyoxylsäureesters anzunehmende Reaktionsablauf, auf dessen Begründung wir im Zusammenhang mit der Erörterung der Reaktionsmechanismen dieser Thiophensynthesen noch zu sprechen kommen, sondern auch die Verbindung selbst. Denn sowohl ihre Farblosigkeit, sie fällt aus Methanol rein in farblosen Blättchen vom Festpunkt 92-93° an, als auch ihre violette Eisen(III)-chloridreaktion, sie ergibt in Methanol eine violette Färbung, die auf Zusatz von Wasser in rot mit violetterem Schimmer umschlägt, deuten darauf hin, daß hier

die Verbindung vorliegt, wo die -OH-Gruppe in Nachbarstellung zur Estergruppe und nicht etwa in Nachbarstellung zur Benzoyl-Gruppe steht. Wäre das letztere der Fall, so hätten wir auch hier sicherlich eine gelb gefärbte Verbindung erhalten müssen, deren Eisen(III)-chloridreaktion eine rote bis rot-braune Färbung in Methanol aufweisen müßte.

Der glatte Ablauf der drei vorstehenden Cyclisierungsreaktionen läßt erwarten, daß das Carbomethoxymethyl-phenacyl-sulfid auch mit Glyoxal, Phenylglyoxal, Diacetyl und Oxalester unter Cyclisierung zu entsprechenden 5-Carbomethoxy-2-benzoyl-thiophenverbindungen reagiert. Die betreffenden Versuche waren uns im Rahmen dieser Arbeit, die wir mit der nachfolgend angeführten Reaktion des Thiodiglycolsäuredimethylesters abschlossen, aber nicht mehr möglich.

X. Umsetzung des Thiodiglycolsäuredimethylesters mit Glyoxylsäurebutylester.

Diese im Rahmen der Hinsberg'schen Thiophensynthesen mit Thiodiglycolsäureester noch ausstehende Umsetzung interessierte uns deshalb besonders, weil wir hier nach folgendem Schema



das 3-Hydroxy-2,5-dicarbomethoxy-thiophen (XLVIII) zu erhalten hofften, eine Verbindung, die schon von H.Fiesselman und F.Schipprak ³²⁾ durch Umsetzung von Acetylendicarbonsäuredimethylester mit Thiodiglycolsäuremethylester dargestellt wurde. Wie unser Versuchsergebnis beweist, ist das bei dieser Umsetzung in einer Ausbeute von 28 % anfallende Produkt, das rein aus Methanol in farblosen Nadeln vom Festpunkt 111° erhalten wird, mit der von H.Fiesselman u. F.Schipprak erhaltenen Verbindung identisch und stellt also das 3-Hydroxy-2,5-dicarbomethoxy-thiophen (XLVIII) dar. Damit zeigt sich erstmals eine Überschneidung dieser beiden für die Thiophen-Chemie so wich-

tigen Synthesen, die sich aber sonst in einer glücklichen Weise ergänzen.

Nachfolgend geben wir in Tabellenform eine Übersicht über die von uns auf diesem Wege dargestellten Thiophenverbindungen und diskutieren abschließend unter Berücksichtigung elektronentheoretischer Erkenntnisse und gestützt auf die vorliegenden Versuchsergebnisse die Reaktionsmechanismen dieser Synthesen.

Auf Grund unserer Ergebnisse kann man erwarten, daß für diese Synthesen noch eine Reihe weiterer Thioäther bzw. Sulfide geeignet sein dürften. Die entsprechenden Arbeiten sind aufgenommen worden und lassen für diese Synthesen gewisse Ausweitungsmöglichkeiten erkennen.

Tabelle II : Übersicht über die mit Thioäther erhaltenen
Thiophen- und 3,4-Dihydroxy-thiophan-Verbindungen.

Umsetzungen		$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \quad \text{---} \quad \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ \text{R}''-\text{CO}-\text{C} \quad \text{---} \quad \text{S} \quad \text{---} \quad \text{C}-\text{CO}-\text{R}''' \end{array} $	Aus- beute	Kristall- form Festpunkt
von	mit			
Diphenacyl- sulfid	Glyoxal	$\text{R} = \text{R}' = \text{H}$ $\text{R}'' = \text{R}''' = \text{C}_6\text{H}_5$ 2,5-Dibenzoyl-thiophen (XXXII)	93%	farblose Blättchen 114-115°
Diacetonyl- sulfid	Glyoxal	$\text{R} = \text{R}' = \text{H}$ $\text{R}'' = \text{R}''' = \text{CH}_3$ 2,5-Diacetyl-thiophen (XL)	45%	farblose Blättchen 172-173°
Diphenacyl- sulfid	Phenyl- glyoxal	$\text{R} = \text{H} ; \text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}'' = \text{R}''' = \text{C}_6\text{H}_5$ 3-Phenyl-2,5-dibenzoyl- thiophen (XXXIII)	73%	farblose Prismen 106-108°
Diacetonyl- sulfid	Phenyl- glyoxal	$\text{R} = \text{H} ; \text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}'' = \text{R}''' = \text{CH}_3$ 3-Phenyl-2,5-diacetyl- thiophen (XLI)	43%	farblose Stäbchen 181-182°
Diphenacyl- sulfid	Glyoxyl- säurebutyl- ester	$\text{R} = \text{H} ; \text{R}' = \text{OH}$ $\text{R}'' = \text{R}''' = \text{C}_6\text{H}_5$ 3-Hydroxy-2,5-diben- zoyl-thiophen (XXXVII)	50%	gelbe Nadeln 136-137°
Carbometh- oxymethyl- phenacyl- sulfid	Glyoxyl- säurebutyl- ester	$\text{R} = \text{OH} ; \text{R}' = \text{H}$ $\text{R}'' = \text{OCH}_3 ; \text{R}''' = \text{C}_6\text{H}_5$ 4-Hydroxy-5-carbometh- oxy-2-benzoyl-thiophen (XLV)	52%	farblose Nadeln 126-127°
Thiodigly- colsäuredi- methylester	Glyoxyl- säurebutyl- ester	$\text{R} = \text{H} ; \text{R}' = \text{OH}$ $\text{R}'' = \text{R}''' = \text{OCH}_3$ 3-Hydroxy-2,5-dicarbo- methoxy-thiophen (XLVIII)	28%	farblose Nadeln 111°

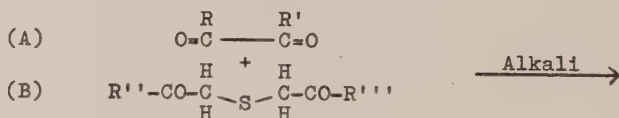
Fortsetzung von Tabelle II

Umsetzungen		$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C} \text{---} \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{R}''-\text{CO}-\text{C} \text{---} \text{S} \text{---} \text{C}-\text{CO}-\text{R}''' \end{array} $	Aus- beute	Kristall- form Festpunkt
von	mit			
Carbomethoxymethylphenacylsulfid	Mesoxalsäure-diäthylester	$\text{R} = \text{OH} ; \text{R}' = \text{COOCH}_3$ $\text{R}'' = \text{OCH}_3 ; \text{R}''' = \text{C}_6\text{H}_5$ 4-Hydroxy-3,5-dicarbo- methoxy-2-benzoyl- thiophen (XLVII)	36%	farblose Blättchen 92-93°
Diphenacylsulfid	Mesoxalsäure-diäthylester	$\text{R} = \text{COOC}_2\text{H}_5 ; \text{R}' = \text{OH}$ $\text{R}'' = \text{R}''' = \text{C}_6\text{H}_5$ 3-Hydroxy-4-carboäthoxy- 2,5-dibenzoyl-thiophen (XXXVIII)	36%	gelbe Stäbchen 123°
Diphenacylsulfid	Oxalsäure-dibutylester	$\text{R} = \text{R}' = \text{OH}$ $\text{R}'' = \text{R}''' = \text{C}_6\text{H}_5$ 3,4-Dihydroxy-2,5-di- benzoyl-thiophen (XXXIX)	25%	goldgelbe subl. Nadeln 184-185°
Carbomethoxymethylphenacylsulfid	Benzil	$\text{R} = \text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}'' = \text{OCH}_3 ; \text{R}''' = \text{C}_6\text{H}_5$ 3,4-Diphenyl-5-carbo- methoxy-2-benzoyl- thiophen (XLIII)	32%	farblose subl. Nadeln 184-185°
Umsetzungen		$ \begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{OH} \\ \text{R}-\text{C} \text{---} \text{C}-\text{R}' \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{C} \text{---} \text{S} \text{---} \text{C}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{H} \quad \quad \text{H} \end{array} $	Aus- beute	Kristall- form Festpunkt
von	mit			
Diphenacylsulfid	Diacetyl	$\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$ 3,4-Dihydroxy-3,4-di- methyl-2,5-dibenzoyl- thiophan (XXXIV)	90%	farblose Nadeln ab ~200° Zers.
Diphenacylsulfid	Benzil	$\text{R} = \text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ 3,4-Dihydroxy-3,4-di- phenyl-2,5-dibenzoyl- Thiophan (XXXVI)	62%	farblose Rosetten 183°

Diskussion der Reaktionsmechanismen.

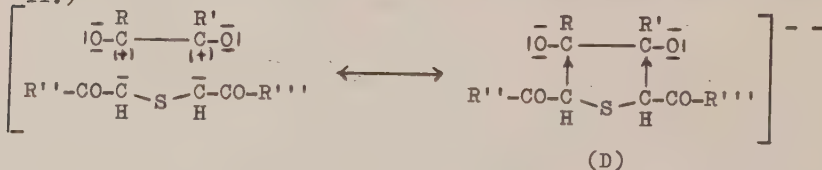
Unschwer ist zu erkennen, daß der Reaktionsablauf dieser Thiophensynthesen zur Voraussetzung hat, daß in der jeweiligen Umsetzung zwei verschiedene Reaktionspartner mit folgenden, hier ganz allgemein definierten Konfigurationen A und B vorliegen:

I.)



Doch können die sich gegenüberstehenden -CO- und -CH₂-Gruppen nur dann in dem gewünschten Sinne unter Cyclisierung der beiden Reaktionskomponenten miteinander reagieren, wenn für sie im alkalischen Medium der Übergang in die dazu notwendigen, nachfolgend aufgezeigten, polaren Reaktionsformen gegeben ist:

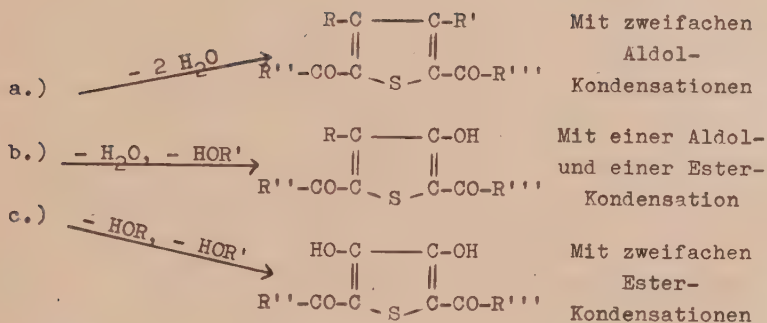
II.)



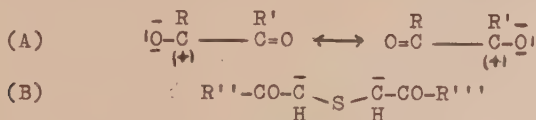
Dabei dürfte der rechts des Doppelpfeiles stehende polare Zwischenzustand (D), dessen Bildung wir hier zur Vereinfachung erst einmal rein schematisch wiedergegeben haben, die Stufe darstellen, aus der heraus sich die polaren Gleichgewichtszustände stabilisieren. Diese Stabilisierung erfolgt mit Ausnahme einiger Sonderfälle, auf die wir später zu sprechen kommen, unter zweifacher Abspaltung von HOH, HOR oder HOR'-Molekülen und führt so zur Ausbildung von entsprechend substituierten Thiophenverbindungen. Dieser Vorgang läßt sich in Abhängigkeit von der Art der jeweils zur Verwendung kommenden Reaktionskomponenten (A) folgendermaßen darstellen:

III.)

Synthesen:



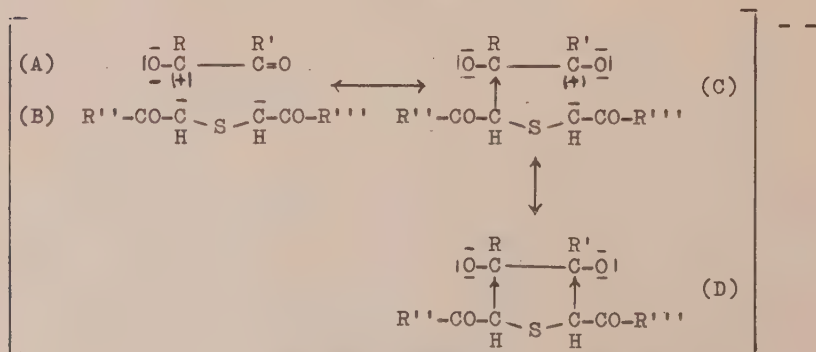
Wie schon aus dieser erst einmal ganz allgemein und schematisch gehaltenen Skizzierung des Reaktionsablaufes zu erkennen sein dürfte, sind für diese Alkali katalysierten Synthesen die Ausbildungen bestimmter, polarer Reaktionszwischenzustände, die wir in II.) angedeutet haben, von ausschlaggebender Bedeutung. Das Vorhandensein polarer $-\text{CO}-$ Doppelbindungen in den Molekülen der Reaktionspartner A und B führt dazu, daß folgende Reaktionsformen gebildet werden können:



Ihr Auftreten ist dadurch gegeben, daß sich in A nur die "Aufrichtungstendenzen" der $-\text{CO}-$ Doppelbindungen auswirken, was durch die obigen, mesomeren Grenzzustände ausgedrückt werden kann, während in B bedingt durch das Vorhandensein der zu den $-\text{CO}-$ Gruppen nachbarständigen $-\text{CH}_2-$ Gruppen die A und F-Effekte zur Geltung kommen, die zu Aktivierungen dieser $-\text{CH}_2-$ Gruppen führen, sodaß aus ihnen bei Gegenwart eines Protonenacceptors die durch die A und F-Effekte aufgelockerten Protonen leicht abgespalten werden. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die Substituenten R, R' bzw. R'', R''' eine gewisse Einflußnahme auf die Stär-

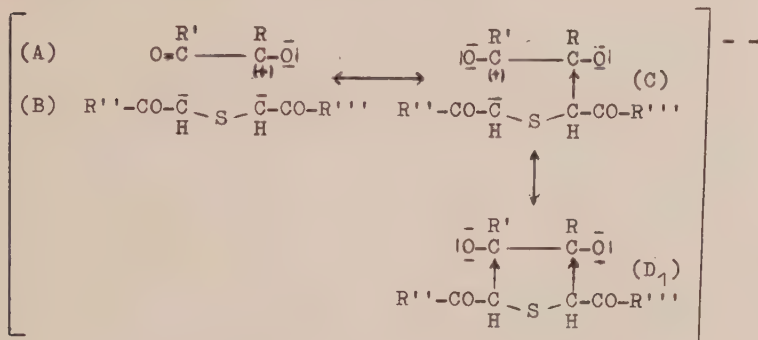
ke der beiden Effekte ausüben, was dazu führt, daß die in den Synthesen eingesetzten Reaktionspartner A und B in Abhängigkeit von ihrer Konfiguration eine unterschiedliche Reaktionsbereitschaft zeigen. (Siehe hierzu die auf Seite 49 angeführten, einstufigen Reihen der beiden Effekte). Wir werden später noch auf einige klar erkennbare Auswirkungen dieser Einflußnahmen zu sprechen kommen.

Wie sich zeigen wird, ist es zweckmäßig, die nachfolgende, mehr in die Feinheiten gehende Deutung des Reaktionsablaufes mit rein energetischen Überlegungen anzugeben. Danach ist zu erwarten, daß die durch die obigen Reaktionsformen der beiden Partner bedingten Aldol- bzw. Ester-Kondensationen nur diejenigen der möglichen, polaren Reaktionszwischenzustände durchlaufen, die energetisch gesehen am meisten begünstigt sind. Da in diesen Umsetzungen nur durch cyclisierende Kondensationen stabile Reaktionsprodukte mit besonders niedrigem Energieniveau erreicht werden können, erscheint die Vorstellung einleuchtend, daß dieser zusätzliche energetische Sog die Reaktionsformen der beiden Partner einseitig auf die Ausbildung des polaren Reaktionszwischenzustandes D hin ausgerichtet, in dem die energetisch begünstigte Endstufe schon am weitgehensten vorgebildet ist. Wir geben nachfolgend eine auf diesen Vorstellungen beruhende Darstellung der in diesen Synthesen anzunehmenden polaren Reaktionszwischenzustände:



Sind in diesen Synthesen asymmetrische Reaktionspartner vorhanden, so ist an sich die Möglichkeit gegeben, daß sich

zwei verschiedene , polare Reaktionszwischenzustände D und D_1 ausbilden können (siehe vorstehendes und nachfolgendes Schema).



Wie aber unsere beiden, mit asymmetrischen Partnern ausgeführten Synthesen zeigen (siehe Seite 64 u. 65), bildet sich in diesen Umsetzungen nur jeweils eine der beiden möglichen Thiophenverbindungen, was darauf schließen läßt, daß von den beiden polaren Reaktionszwischenzuständen D bzw. D_1 der eine energetisch so bevorzugt sein muß, daß sich die Reaktionspartner einseitig nur auf seine Ausbildung hin ausrichten.

Die Ursache für die in diesen Fällen deutlich hervortretende Bevorzugung bestimmter $\text{C} \rightarrow \text{C}$ -Bindungskombinationen (siehe D bzw. D_1) dürfte kaum auf etwa bestehende Unterschiede im Energieniveau der beiden erreichbaren, isomeren Thiophenstabilisierungsstufen zurückzuführen sein, da hierfür keine Anhaltspunkte vorhanden sind. Wahrscheinlicher dürfte es sein, daß die Ursache in den für die Ausbildungen der $\text{C} \rightarrow \text{C}$ -Bindungen verantwortlichen Effekten selbst zu suchen ist. Berücksichtigt man, daß für das Zustandekommen der einzelnen $\text{C} \rightarrow \text{C}$ -Bindungen in D bzw. D_1 der jeweils aus der " Aufrichtungstendenz " in A und dem A und F-Effekt in B resultierende Gesamteffekt verantwortlich ist, so ergeben sich bei asymmetrischen Reaktionspartnern, die zwei Gruppen mit unterschiedlichen " Aufrichtungstendenzen " bzw. zwei Gruppen mit unterschiedlichen A und F-Effekten enthalten,

für die resultierenden Gesamteffekte der beiden $C \rightarrow C$ -Bindungen in D bzw. D_1 folgende Kombinationsmöglichkeiten:

D : Gesamteffekt der Bildung der einen Bindung groß, der der anderen klein.

bzw.

D_1 : Gesamteffekt der Bildung jeder der beiden Bindungen weist mittlere Größe auf.

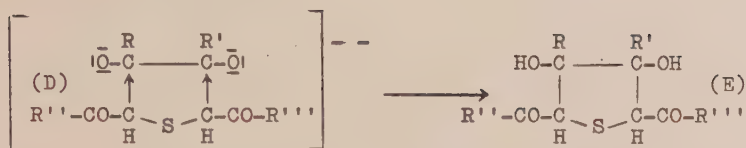
Als Folge kann man erwarten, daß eine merkbare, energetische Bevorzugung der als D_1 bezeichneten Bindungskombination eintritt.

Für diese Hypothese spricht, daß die Konfigurationen der in den beiden vorerwähnten Umsetzungen erhaltenen Thiophenverbindungen jeweils $C = C$ -Bindungen aufweisen, die auf die vorherige Ausbildungen von $C \rightarrow C$ -Bindungskombinationen nach D_1 zurückgehen, d.h., daß hier jeweils die Gruppe mit der schwächeren "Aufrichtungstendenz" in A (Estergruppe) mit der Gruppe der stärkeren A u. F-Effekte in B (Estergruppe) und die Gruppe mit stärkerer "Aufrichtungstendenz" in A (Aldehyd- bzw. -CO-COOR-Gruppe) mit der Gruppe des schwächeren A u. F-Effektes in B (Benzoyl-Gruppe) reagiert haben.

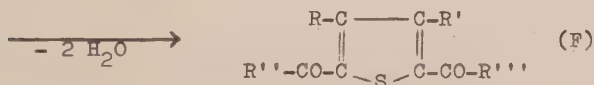
Nach dieser kurzen Erörterung der beim Vorhandensein von asymmetrischen Reaktionspartnern auftretenden Besonderheiten, müssen wir nun nachfolgend noch etwas näher auf den Stabilisierungsvorgang der polaren Reaktionszwischenzustände eingehen. Hier müssen wir aber auf die bisherige, ganz allgemein gehaltene Darstellung verzichten, weil in den Synthesen gewisse Unterschiede zu erwarten sind, je nachdem ob Aldolkondensationen oder Esterkondensationen ablaufen.

Enthalten die Reaktionspartner A nur Gruppen, die unter Aldolkondensationen reagieren, so dürften sich die polaren Reaktionszwischenzustände D primär unter Aufnahme zweier Protonen zu 3,4-Dihydroxy-thiophanverbindungen stabilisieren, Verbindungen, die aber nur in einigen Ausnahmefällen faßbar

in Erscheinung treten.



In den meisten Fällen wird diese Zwischenstufe (E) glatt unter Abspaltung zweier Moleküle H_2O durchlaufen und es bildet sich als einzige, stabile Stufe die entsprechende Thiophenverbindung:



Daß in diesen Synthesen mit reinen Aldolkondensationen nicht immer die energetisch sehr begünstigte Thiophenstufe erreicht wird, sondern in zweien unserer Umsetzungen mit Diphenacylsulfid (Reaktionspartner A = Diacetyl u. Benzil) und in einer der Hinsberg'schen Umsetzungen mit Thiodiglycolsäureester³³⁾ (Reaktionspartner A = Acenaph-tenchinon) jeweils schon die entsprechenden 3,4-Dihydroxythiophanverbindungen als stabile Endstufen anfallen, macht es notwendig, daß wir auf diesen Übergang von (E) nach (F) etwas näher eingehen.

Da sterische Effekte als Ursachen dieser Anomalien ausfallen - bei Umsetzungen von Thiodiglycolsäureester mit Diacetyl und Benzil werden glatt die entsprechenden Thiophenverbindungen gebildet -, müssen die Ursachen auf in den einzelnen Umsetzungen vorliegende, energetische Differenzierungen zurückgehen. Mit den nachfolgenden Überlegungen versuchen wir eine Deutung zu geben.

Betrachtet man den Übergang von (E) nach (F) etwas genauer, so muß man berücksichtigen, daß vor diesem Übergang eine Potentialschwelle liegt, die durch die für die Ablösung je zweier Protonen und zweier OH' -Gruppen aufzuwendenden Ablösungsenergien bedingt ist. Die Größe dieser Potentialschwelle dürfte nun keinesfalls in allen Umset-

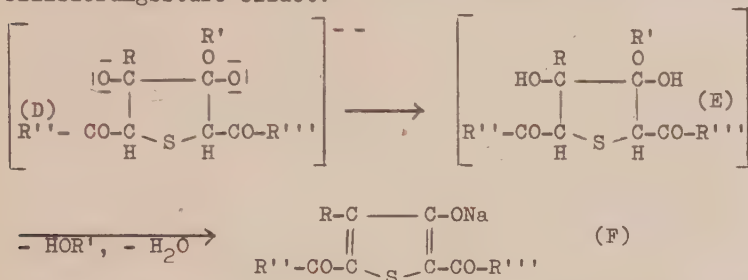
zungen gleich sein, vielmehr muß sie in Abhängigkeit von der Art der jeweils vorhandenen Substituenten R,R' bzw. R'',R''' merklich variieren. Diese Auffassung läßt sich verstehen, wenn man auf Grund folgender Überlegungen den sich recht zwingend ergebenden Zusammenhang erfaßt. Dazu ist nur notwendig, daß man sich vergegenwärtigt, daß die Potentialschwelle um so kleiner bzw. um so größer werden muß, je größer bzw. je kleiner die Auflockerungen der abzuspaltenden Gruppen (Protonen u. OH'-Gruppen) sind. Da nun auf diese Auflockerungen die jeweils vorhandenen Substituenten R,R' bzw. R'',R''' in Abhängigkeit von ihrer Art eine gleichsinnige, differenzierende Einflußnahme ausüben wie vorher auf die " Aufrichtungstendenzen " bzw. auf die A u. F-Effekte der Reaktionspartner, so ergeben sich die nachfolgend noch etwas erweiterten, energetischen Zusammenhänge:

Je schwächer die in den Reaktionspartnern vorhandenen " Aufrichtungstendenzen " und A u. F-Effekte sind, um so weniger energetisch begünstigt ist der Reaktionsablauf und um so größer ist die vor dem Übergang von der 3,4-Dihydroxythiophan- zur Thiophen-Verbindung liegende Potentialschwelle.

Berücksichtigt man weiterhin, daß diese 3,4-Dihydroxythiophanverbindungen sich wahrscheinlich durch Bildungen von Wasserstoff-Brücken stabilisieren können, wodurch sich das Energiegefälle zu den Thiophenverbindungen beträchtlich vermindern würde, so dürften die Überlagerungen der beiden hier geschilderten Einflußmöglichkeiten dazu führen können, daß es in bestimmten Grenzfällen zur Ausbildung recht beständiger 3,4-Dihydroxythiophanverbindungen kommt. Um solche Grenzfälle dieser unter reinen Aldolkondensationen ablaufenden Synthesen dürfte es sich bei den drei angeführten Umsetzungen handeln.

Stabile Thiophanstufen sind aber dann nicht mehr zu erwarten, wenn in den Synthesen neben der Aldolkondensation eine Esterkondensation abläuft, da hier in (E) die besonders stark aufgelockerte OR'-Gruppe sofort abgespalten wird, wobei

sich nach folgendem Schema unter Entstehen von HOR' und H₂O das Alkalisalz der Hydroxy-thiophenverbindung als Stabilisierungsstufe bildet:



Bei den Synthesen mit zweifachen Esterkondensationen ist der Stabilisierungsvorgang im Prinzip der gleiche, eine Wiedergabe des Schemas erübrigt sich deshalb.

Wir wollen unsere Erörterungen damit beenden, daß wir darauf hinweisen, daß schon die vergleichende Betrachtung des bisher vorliegenden Versuchsmaterials erkennen läßt, daß für diese Synthesen eine umfassende Abhängigkeit von der Stärke der in den Reaktionspartnern jeweils vorliegenden "Aufrichtungstendenzen" und A u. F-Effekten bestehen dürfte. So lassen die Ergebnisse der einzelnen Umsetzungen mit Diphenacylsulfid zumindest recht deutlich die nach Art der jeweils eingesetzten Partner A zu erwartenden Abstufungen Dialdehyd > Diketon > Aldehydester > Ketoester > Diester erkennen. Die beim Wechsel der Partner B auf Grund der dann unterschiedlichen A. u. F-Effekte zu erwartenden Abstufungen - Thiodiglycolsäureester > Carbomethoxy-methylphenacylsulfid und Diphenacylsulfid > Acetonylsulfid - finden ebenfalls in den Ergebnissen der entsprechenden Umsetzungen ihren Niederschlag.

Tabelle III : Übersicht über die erhaltenen Thiophencarbonsäuren

Bezeichnung	Struktur	Kristallform Festpunkt
3-Hydroxy-5-carboxy- 2-benzoyl-thiophen	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{OH} \quad (\text{XXX}) \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HOOC}-\text{C}-\text{S}-\text{C}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	gelbe, subl. Nadeln 204-205°
3-Hydroxy-5-carboxy- 2-acetyl-thiophen	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{OH} \quad (\text{VIII}) \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HOOC}-\text{C}-\text{S}-\text{C}-\text{CO}-\text{CH}_3 \end{array}$	farbl., subl. Stäbchen 216-217°
3-Hydroxy-5-carboxy- 2-formyl-thiophen	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{OH} \quad (\text{XX}) \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HOOC}-\text{C}-\text{S}-\text{C}-\text{CHO} \end{array}$	farbl. Kristalle ab 216° Zers.
4-Hydroxy-5-carboxy- 2-benzoyl-thiophen	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \quad (\text{XLVI}) \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HOOC}-\text{C}-\text{S}-\text{C}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	farbl. Stäbchen ab ~ 140° Zers.
3,4-Diphenyl-5-carb- oxy-2-benzoyl-thiophen	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \quad (\text{XLIV}) \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HOOC}-\text{C}-\text{S}-\text{C}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	farbl., subl. Prismen 224-226°
3-Carboxy-2-phenyl- thiophen	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{COOH} \quad (\text{XXIII}) \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{S}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	farbl. Blättchen subl. 230-233°

Tabelle IV : Übersicht über die erhaltenen Azine

Thiophenkomponente	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{OH} \quad \text{HO}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \parallel \quad \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{S}-\text{C}-\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}-\text{C}-\text{R} \\ \quad \quad \quad \text{R}' \quad \quad \quad \text{R}' \end{array}$	Kristallform Festpunkt
3-Hydroxy-5-carbometh- oxy-2-acetyl-thiophen	$\begin{array}{l} \text{R} = \text{COOCH}_3 \\ \text{R}' = \text{CH}_3 \end{array} \quad (\text{IX})$	hellrote, subl. Nadeln 287-288°
3-Hydroxy-5-phenyl- 2-acetyl-thiophen	$\begin{array}{l} \text{R} = \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{R}' = \text{CH}_3 \end{array} \quad (\text{XII})$	tiefrote, subl. Nadeln ab ~ 316°
3-Hydroxy-5-methyl- 2-acetyl-thiophen	$\begin{array}{l} \text{R} = \text{CH}_3 \\ \text{R}' = \text{CH}_3 \end{array} \quad (\text{XIV})$	goldgelbe, subl. Nadeln 234-235°
3-Hydroxy-2-acetyl- thiophen	$\begin{array}{l} \text{R} = \text{H} \\ \text{R}' = \text{CH}_3 \end{array} \quad (\text{XVI})$	gelbe, Nadeln subl., 199°
3-Hydroxy-5-carbometh- oxy-2-formyl-thiophen	$\begin{array}{l} \text{R} = \text{COOCH}_3 \\ \text{R}' = \text{H} \end{array} \quad (\text{XIX})$	orangerote Stäb- chen 278-279°
3-Hydroxy-5-phenyl- 2-formyl-thiophen	$\begin{array}{l} \text{R} = \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{R}' = \text{H} \end{array} \quad (\text{XXIV})$	ziegelrote Stäb- chen ~ 280° Zers.

Experimenteller Teil (x)

α,β -Dibenzylmerkpto-bernsteinsäuredimethylester (I)

Zu 2,8 g (0,02 Mol) Acetylendicarbonsäuredimethylester und 5 g (0,04 Mol) Benzylmerkptan in wenig Methanol werden unter Rühren einige Tropfen 2 n methanolische KOH zugegeben. Es tritt eine starke Wärmetönung auf und unter Gelbfärbung fällt sehr schnell ein Niederschlag aus. Es wird noch eine viertel Stunde gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit wenigen Tropfen verdünnter HCl angesäuert und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Durch Umkristallisation aus Methanol erhält man farblose, lange Nadeln vom Fp. 127-128°.

Ausbeute: 5,6 g (71 % d.Th.)

Die Verbindung ist in kaltem Methanol schwer, in Aceton und Benzol leicht löslich.

Analyse:

4,559 mg Subst. 10,289 mg CO₂ 2,234 mg H₂O

10,023 mg Subst. 11,930 mg BaSO₄

C₂₀H₂₂O₄S₂ (390,53) Ber.: C 61,51 ; H 5,68 ; S 16,42
Gef.: C 61,59 ; H 5,49 ; S 16,34

Umsetzung von α,β -Dibrombernsteinsäuredimethylester mit 2n methanolische KOH in Methanol

a) mit Benzylmerkptan

15,2 g (0,05 Mol) Ester werden in 20 ml Methanol aufgeschlemmt. Nun werden unter Rühren 25 ml 2n methanolische

(x)

Schmelzpunkte auf dem Kofler-Heiztisch, unkorrigiert.
Schwefelanalysen von Dr. Ing. A.Schoeller, Kronach.

KOH zugegeben. Es tritt unter Wärmetönung KBr-Abspaltung ein. Wenn die Lösung wieder neutral reagiert, werden 6,2 g (0,05 Mol) Benzylmerkaptan und nach und nach weitere 50 ml 2n methanolische KOH zugesetzt. Die Reaktionslösung färbt sich unter Wärmetönung schwach gelb. Es wird noch 10 Minuten gerührt und dann in Eis gekühlt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen.

Das Filtrat wird durch Abdunsten am Abzug eingeeengt. Es scheidet sich weiterer Niederschlag ab. Dieser wird ebenfalls abgesaugt und mit wenig Methanol ausgewaschen. Die vereinigten Niederschläge werden in Wasser aufgenommen und mit verdünnter HCl angesäuert. Der bleibende Rückstand wird abgesaugt und mit Wasser gut ausgewaschen. Es wird dann durch Umkristallisation aus Methanol gereinigt. Man erhält so 5-6 g an Disulfid des Benzylmerkaptans. Aus Methanol kristallisiert es in Form farbloser Blättchen vom Fp. 71° .

Analyse:

3,379 mg Subst. 8,501 mg CO_2 1,755 mg H_2O

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{S}_2$ (246,38) Ber.: C 68,25 ; H 5,73

Gef.: C 68,65 ; H 5,81

Das erhaltene Filtrat wird zur Aufarbeitung in angesäuertem Wasser aufgenommen und mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wird mit CaCl_2 getrocknet. Nun wird mit Wasserstrahlvakuum der Äther abgesaugt und destilliert. Bei einer Temperatur von $110-120^{\circ}$ und einem Druck von 14 mm geht noch wenig flüssiger Vorlauf über, daneben sublimiert der Monomethylester der Fumarsäure in farblosen Kristallen. Nach dem Waschen mit wenig Benzol kristallisiert die Verbindung aus Alkohol in farblosen Prismen vom Fp. 143° .

Analyse:

3,302 mg Subst. 5,577 mg CO_2 1,349 mg H_2O

$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_4$ (130,10) Ber.: C 46,16 ; H 4,65

Gef.: C 46,09 ; H 4,57

Durch mehrmalige Destillation erhält man die reine Verbindung in Form einer farblosen Flüssigkeit. Kp. 0,4/mm, 134-136°.

Analyse:

3,397 mg Subst. 6,741 mg CO₂ 1,600 mg H₂O

9,809 mg Subst. 9,590 mg BaSO₄

C₁₁H₁₃Cl O₂S (244,75) Ber.: C 53,98 ; H 5,35 ; S 13,10

Gef.: C 54,15 ; H 5,27 ; S 13,42

α-Chlor-β-phenylmerkpto-propionsäuremethylester (III)

a) Zu 11 g (0,1 Mol) Thiophenol werden 0,7 ml Piperidin zugegeben. Nun läßt man unter Rühren 12 g (0,1 Mol) α-Chlor-acrylsäuremethylester zutropfen. Erwärmung bis auf 40°. Nun erhitzt man noch 10 Minuten unter Rühren auf 70°, kühlt dann ab und säuert unter Zugabe von Wasser mit verdünnter HCl an. Das ausgeschiedene Öl wird mit Äther im Scheidetrichter ausgezogen. Der Ätherauszug wird mit CaCl₂ getrocknet. Der Äther wird abgezogen und erst mit Wasserstrahlpumpen- dann mit Ölpumpen-Vakuum destilliert. Bei 0,8 mm geht das Reaktionsprodukt bei einer Temperatur von 120-123° als schwach gelb gefärbte Flüssigkeit über.

Ausbeute : 18,5 g (80 % d.Th.)

Durch mehrmalige Destillation wird das reine Produkt in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten, Kp. 0,3 mm, 114-115°.

Analyse:

3,570 mg Subst. 6,777 mg CO₂ 1,508 mg H₂O

10,349 mg Subst. 10,090 mg BaSO₄

C₁₀H₁₁O₂Cl S (230,72) Ber.: C 52,05 ; H 4,81 ; S 13,90

Gef.: C 51,75 ; H 4,73 ; S 13,39

b) Zu 11 g (0,1 Mol) Thiophenol und 14 g (0,116 Mol) α-Chlor-acrylsäuremethylester werden unter Rühren schnell 0,7 ml Piperidin zutropfen gelassen. Die Lösung erwärmt sich durch die auftretende starke Wärmetönung bis auf etwa 100°. Es wird noch 10 Minuten gerührt und die Lösung bis zum Erkalten stehen gelassen. Zur weiteren Aufarbeitung wird wie bei a)

verfahren.

Bei 0,3 mm und 114-116° destilliert das Reaktionsprodukt als schwach gelb gefärbte Flüssigkeit über.

Ausbeute: 19,5-20,0 g (85-87 % d.Th.)

α -Brom- β -[4-chlor-3,6-dimethyl-phenyl]-merkapto-propion-säuremethylester (IV)

17,3 g (0,07 Mol) α , β -Dibrom-propionsäuremethylester und 12,0 g (0,07 Mol) 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol werden unter Zusatz von 170 ml verdünnter NaOH (7 g NaOH enthaltend) 10 Minuten bei Raumtemperatur stark gerührt. Unter Zusatz von weiteren 110 ml verdünnter NaOH (3,5 g NaOH enthaltend) wird dann noch bei 30° 15 Minuten lang gerührt. Nach dem Ansäuern mit verdünnter HCl wird mehrmals mit Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit CaCl_2 getrocknet. Der Äther wird nun abgezogen und dann erst mit Wasserstrahlpumpenvakuum, später mit Ölpumpenvakuum destilliert. Bei 0,4 mm geht das Reaktionsprodukt bei einer Temperatur von 160-163° als rotes Öl über.

Ausbeute: 6 g (25 % d.Th.)

Durch nochmalige Destillation erhält man das reine Produkt als schwach gelb gefärbtes Öl, Kp. 0,4 mm, 160°.

Die Verbindung gibt mit conc. H_2SO_4 eine kornblumenblaue Halochromie-Färbung, die rasch nach braun-rot umschlägt.

Analyse:

4,860 mg Subst.	7,606 mg CO_2	1,856 mg H_2O
$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Br Cl O}_2\text{S}$ (337,67)	Ber.: C 42,68 ; H 4,18	
	Gef.: C 42,71 ; H 4,27	

β -Phenoxy-milchsäure (V)

17,3 g (0,07 Mol) α , β -Dibrom-propionsäuremethylester werden in einem Kolben mit 100 ml einer 7 %igen wässrigen NaOH-Lösung, die 6,6 g Phenol (0,07 Mol) enthält, einige Zeit geschüttelt, bis die zwei Phasen unter geringer Wärmetönung in eine übergegangen sind. Es wird nun

40 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen und dann 3 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit verdünnter HCl schwach angesäuert und durch Wasserdampfdestillation das Phenol aus der Reaktionslösung abgetrieben. Aus der möglichst eingeeengten Lösung fällt beim Abkühlen ein fast farbloser Niederschlag aus. Er wird abgenutscht, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und bei 60-80° getrocknet.

Ausbeute: 2,4 g (15 % d.Th.)

Umkristallisation aus Wasser-Methanol ergibt das reine Produkt in Form von farblosen Blättchen vom Fp. 158°.

Die Verbindung gibt mit conc. H₂SO₄ eine bleibende Rotfärbung.

Analyse:

3,528 mg Subst. 7,070 mg CO₂ 1,556 mg H₂O

C₉H₁₀O₄ (182,17) Ber.: C 59,33 ; H 5,53

Gef.: C 59,22 ; H 5,35

α,β-Diphenoxy-propionsäure (VI)

In 100 ml Wasser werden 18 g NaOH und 30 g Phenol gelöst und dann 40 g α,β-Dibrompropionsäuremethylester zugesetzt. Es wird umgeschüttelt bis sich eine Phase gebildet hat. Die Reaktionslösung wird nun 2 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird dann mit verdünnter HCl schwach angesäuert und solange einer Wasserdampfdestillation unterworfen, bis alles Phenol entfernt ist. Beim Abkühlen kristallisiert aus der möglichst eingeeengten Lösung ein fast farbloser Niederschlag aus. Er wird abgesaugt und mit wenig kaltem Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird bei 60-80° getrocknet.

Ausbeute: 7,5 g (17 % d.Th.)

Umkristallisation aus Wasser-Methanol ergibt die reine Verbindung in Form von farblosen Blättchen vom Fp. 117-118°.

Diese Verbindung ist in kaltem Wasser unlöslich, in verdünnter NaOH löslich. In kaltem Tetrachlorkohlenstoff ist sie schwer löslich, in Aceton und Methanol löslich.

Analyse:

3,446 mg Subst. 8,822 mg CO₂ 1,651 mg H₂O

C₁₅H₁₄O₄ (258,28) Ber.: C 69,75 ; H 5,46

Gef.: C 69,86 ; H 5,36

2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian

20 g (0,5 Mol) NaOH werden in 125ml Wasser gelöst. In diese mit Eiswasser gekühlte Lösung wird bis zur Sättigung H₂S eingeleitet. Unter gutem Rühren und Kühlen auf - 10° bis - 5° läßt man nun in diese wässrige NaHS-Lösung langsam 46 g (0,5 Mol) gut destilliertes Chloraceton zutropfen, wobei die Temperatur bei etwa - 5° gehalten wird.

Die Lösung trübt sich zuerst und bald beginnt sich das Reaktionsprodukt als farbloser Niederschlag abzuscheiden.

Die Reaktion ist beendet, wenn die Lösung neutral reagiert.

Der Niederschlag wird, nachdem man noch 10 Minuten unter Beibehaltung der Kühlung weitergerührt hat, abgesaugt und gut mit 200 ml kaltem Wasser gewaschen. Es wird mit wenig kaltem Äthanol und Äther nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält so 35,4 g an farblosem Rohprodukt vom Fp. 106-109° = 78,5 % Ausbeute. Dieses Rohprodukt kann zu den Umsetzungen direkt verwendet werden und ist gut haltbar. Eine weitere Reinigung durch Umkristallisation aus Benzol ist wegen der dabei auftretenden großen Verluste unzweckmäßig und wie unsere Versuche beweisen auch unnötig.

3-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-acetyl-thiophen (VII)

Zu 2,85 g (0,02 Mol) Acetylendicarbonsäuredimethylester und 2 g (0,011 Mol) 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian in 50 ml Methanol werden unter Rühren und Kühlen bei etwa 0° vorsichtig einige Tropfen 2n methanolischer NaOCH₃-Lösung zugegeben (T dabei möglichst nicht über 10-15° ansteigen lassen). Wenn die Wärmetönung abgeklungen ist, gibt man 12,5 ml 2n methanolische NaOCH₃-Lösung zu und rührt 45 Minuten bei Raumtemperatur. Die Lösung färbt

sich gelb-rot mit grüner Fluoreszenz. Es wird mit conc. HCl in 50 ml H₂O unter Kühlen und Rühren angesäuert, wobei das Reaktionsprodukt als farbloser Niederschlag ausfällt. Man saugt ab, wäscht mit 50 ml H₂O unter Wegnahme des Filtrats aus und trocknet im Trockenschrank bei 80°. Man erhält so 2,45 g ziemlich reines Rohprodukt. Aus dem Filtrat fällt bei Zugabe von 100 ml Wasser unter Rühren und Kühlen nochmals ein Niederschlag. Auch dieser wird abgesaugt und ergibt nach dem Trocknen an der Luft noch 0,63 g an weniger reinem Rohprodukt. Man erhält so eine Rohausbeute von 77 %. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus 50 %igem Methanol erhält man die reine Verbindung in farblosen Prismen vom Fp. 113°.

Die Verbindung ist in kaltem Methanol noch merklich löslich. Mit Leitungswasser ergeben die methanolischen Lösungen eine grüne Fluoreszenz.

Mit Eisen(III)-chlorid in Methanol tritt eine bleibende Rotfärbung auf.

Analyse:

3,871 mg	Subst.	6,788 mg	CO ₂	1,414 mg	H ₂ O
10,240 mg	Subst.	11,870 mg	BaSO ₄		
C ₈ H ₈ O ₄ S	(200,22)	Ber.:	C 47,99 ; H 4,02 ; S 16,01		
		Gef.:	C 47,85 ; H 4,09 ; S 15,92		

3-Hydroxy-5-carboxy-2-acetyl-thiophen (VIII)

Die Verbindung VII wird mit einem Überschuß von verdünnter NaOH 15 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Man gibt noch etwas Wasser zu und kühlt ab. Vom Ungelösten wird abgesaugt und das Filtrat mit HCl angesäuert, wobei das Verseifungsprodukt als fast farbloser Niederschlag ausfällt. Das Rohprodukt wird abgesaugt und bei 80° getrocknet. Durch Umkristallisation aus Wasser erhält man die reine Verbindung in farblosen, sublimierenden Stäbchen vom Fp. 216-217°.

Die Verbindung gibt in Methanol mit Eisen(III)-chlorid eine bleibende Rotfärbung mit violetter Schimmer. Auf Zusatz von Wasser wird die Färbung dunkelrot.

Analyse:

4,502 mg Subst. 7,474 mg CO₂ 1,360 mg H₂O.
9,852 mg Subst. 12,290 mg BaSO₄
C₇H₆O₄S (186,19) Ber.: C 45,15 ; H 3,25 ; S 17,22
Gef.: C 45,30 ; H 3,38 ; S 17,13

Azin des 3-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-acetyl-thiophens (IX)

Die Verbindung VII wird in einem Überschuß von Eisessig gelöst. Zu dieser Lösung setzt man einen Überschuß von 80 %igem Hydrazinhydrat zu und erhitzt etwa 10-15 Minuten zum schwachen Sieden. Die Lösung färbt sich über gelb nach rot und das Azin fällt beim Erkalten aus. Das rote Rohprodukt wird abgesaugt und mit Methanol ausgewaschen. Durch Umkristallisation aus Dimethylformamid erhält man die reine Verbindung in sublimierenden, hellroten Nadeln vom Fp. 287-288°.

Analyse:

4,731 mg Subst. 8,435 mg CO₂ 1,720 mg H₂O
4,232 mg Subst. 0,265 ml N₂ (26°/725 mm)
C₁₆H₁₆N₂O₆S₂ (396,46) Ber.: C 48,47 ; H 4,07 ; N 7,07
Gef.: C 48,66 ; H 4,07 ; N 6,79

3-Hydroxy-5-phenyl-2-acetyl-thiophen (X)

Zu 3,2 g (0,02 Mol) Phenylpropionssäuremethylester und 1,8 g (0,01 Mol) 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian in 50 ml Methanol werden unter Rühren und Kühlen auf - 10° bis - 5° langsam 12,5 ml 2n methanolische NaOCH₃-Lösung zugegeben, sodaß die Temperatur nicht über 0° ansteigt. Es wird nun eine Stunde bei - 5° bis 0° gerührt. Dabei färbt sich die Lösung über gelb nach rot mit schwach grüner Fluoreszenz. Nach einiger Zeit beginnt sich aus der Lösung ein Niederschlag abzuscheiden, der zuerst farblos ist und dann gelblich wird. Es wird nun bei 0° unter Rühren und Kühlen mit conc. HCl auf 20 ml Wasser angesäuert, dabei fällt ein schwach rosa gefärbter, kristalliner Niederschlag

aus. Er wird abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen bei Raumtemperatur erhält man 1,4-1,5 g schwach rosa gefärbtes Rohprodukt, das noch mit Anlagerungsprodukt verunreinigt sein dürfte. Die Rohausbeute beträgt 32-35 %. Durch Umkristallisation aus 10 ml Methanol unter guter Kühlung erhält man hieraus in einer Ausbeute von 25-26 % ein schon ziemlich reines Produkt.

Mehrmalige Umkristallisation aus 70-80 %igem Methanol ergibt die reine Verbindung in Form von farblosen Stäbchen, die einen Fp. von 97-98° aufweisen.

Diese Verbindung zeigt mit Eisen(III)-chlorid in Methanol eine bleibende, rot-braune Färbung, die auf Zusatz von Wasser in eine tiefrote Färbung übergeht.

Analyse:

3,858 mg Subst. 9,302 mg CO₂ 1,700 mg H₂O

6,268 mg Subst. 6,630 mg BaSO₄

C₁₂H₁₀O₂S (218,276) Ber.: C 66,03 ; H 4,62 ; S 14,69

Gef.: C 65,80 ; H 4,93 ; S 14,53

B-Acetonylmerkapto-zimtsäuremethylester (XI)

Aus dem Filtrat von vorstehendem Ansatz fällt beim Verdünnen mit 50 ml Wasser unter Rühren und Kühlen ein zähflüssiges Öl aus. Dieses wird abgetrennt und in wenig 90 %igem Methanol aufgenommen und gekühlt. Dabei scheiden sich Kristalle ab, die abgesaugt und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus 50-60 %igem Methanol gereinigt werden. Die so erhaltenen farblosen Stäbchen, weisen einen Fp. von 95-96° auf und geben mit Eisen(III)-chlorid keine Färbung.

Analyse:

4,059 mg Subst. 9,278 mg CO₂ 2,049 mg H₂O

7,355 mg Subst. 6,880 mg BaSO₄

C₁₃H₁₄O₃S (250,318) Ber.: C 62,37 ; H 5,64 ; S 12,81

Gef.: C 62,37 ; H 5,65 ; S 12,85

Azin des 3-Hydroxy-5-phenyl-2-acetyl-thiophens (XII)

Die Verbindung X wird in einem Überschuß von Eisessig gelöst. Man gibt 80 %ige Hydrazinhydratlösung zu und erhitzt 15-20 Minuten auf dem Wasserbad. Es scheiden sich gelbrote Nadeln ab. Man setzt die Hälfte des Volumens an Methanol zu, läßt abkühlen, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit Methanol aus. Durch Umkristallisation aus Dimethylformamid erhält man die reine Verbindung als tief-rote Nadeln, die sublimieren und unter Dunkelfärbung ab $\sim 316^{\circ}$ schmelzen.

Analyse:

3,908 mg Subst. 9,548 mg CO_2 1,709 mg H_2O

2,677 mg Subst. 0,161 ml N_2 ($25^{\circ}/725$ mm)

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (432,568) Ber.: C 66,64 ; H 4,67 ; N 6,48

Gef.: C 66,67 ; H 4,89 ; N 6,57

3-Hydroxy-5-methyl-2-acetyl-thiophen (XIII)

Zu 8,5 g (0,05 Mol) α,β -Dichlorbuttersäuremethylester in 50 ml Methanol werden bei 0° unter Rühren und Kühlen 25 ml 2n methanolische NaOCH_3 -Lösung zufließen gelassen. Nach etwa 10 Minuten werden unter Beibehaltung der Kühlung und unter Rühren 4,5 g (0,025 Mol) 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian zugegeben. Man läßt dann langsam 25 ml 2n methanolische NaOCH_3 -Lösung zufließen und nach weiteren 5 Minuten nochmals 25 ml dieser Lösung. Man entfernt die Kühlung und rührt noch 45 Minuten bei Raumtemperatur. Dann wird mit conc. HCl auf 30 ml H_2O angesäuert und noch 170 ml Wasser zugegeben. Die Lösung wird mehrmals mit je 50 ml Methylenchlorid ausgezogen und die vereinigten Auszüge dann mit CaCl_2 getrocknet. Auf dem Wasserbad wird erst ohne , dann mit Wasserstrahlvakuum abgezogen. An der Ölpumpe destilliert dann bei 0,3 mm von $40-95^{\circ}$ eine rote Flüssigkeit über, deren Hauptmenge zwischen $80-85^{\circ}$ übergeht. Dieses Reaktionsprodukt wird nochmals destilliert und die Fraktion bei 0,3 mm und $78-87^{\circ}$ aufgefangen. Man erhält so 2,5 g eines roten Öls, das einen anhaftenden Geruch aufweist. Hier-

aus kann durch Aufnahme in wenig Methanol unter guter Kühlung 1,2 g der an sich festen, farblosen Verbindung isoliert werden. Das entspricht einer Ausbeute von 15 %. Die Umkristallisation aus Methanol unter Kühlung in einer Kältemischung ergibt die reine Verbindung in Form von farblosen, unregelmäßigen Kristallen. Diese Verbindung vom Fp. $73-74^{\circ}$ ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Wasser leicht löslich.

Mit Eisen(III)-chlorid in Methanol zeigt diese Verbindung eine bleibende, blau-violette Färbung, die auf Zusatz von Wasser in rot-violett übergeht.

Analyse:

4,293 mg Subst. 8,508 mg CO_2 1,975 mg H_2O

9,529 mg Subst. 13,960 mg BaSO_4

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$ (156,207) Ber.: C 53,82 ; H 5,17 ; S 20,53

Gef.: C 54,09 ; H 5,15 ; S 20,12

Azin des 3-Hydroxy-5-methyl-2-acetyl-thiophens (XIV)

Die Verbindung XIII wird in einem Überschuß von Eisessig gelöst und dann 80 %ige Hydrazinhydratlösung zugegeben. Es wird 10-15 Minuten erwärmt und der ausfallende gelbe Niederschlag nach dem Erkalten abgesaugt und mit Methanol ausgewaschen. Das Azin wird durch Umkristallisation aus Butanol gereinigt und fällt dann in sublimierenden, goldgelben Nadeln an, die einen Fp. von $234-235^{\circ}$ aufweisen.

Analyse:

4,910 mg Subst. 9,820 mg CO_2 2,320 mg H_2O

3,384 mg Subst. 0,278 ml N_2 ($23^{\circ}/722$ mm)

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (308,426) Ber.: C 54,52 ; H 5,23 ; N 9,09

Gef.: C 54,59 ; H 5,29 ; N 9,00

3-Hydroxy-2-acetyl-thiophen (XV)

4,2 g (0,05 Mol) Propiolsäuremethylester und 4,5 g (0,0025 Mol) 2,5-Dimethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian werden in 20 ml

Methanol aufgeschlemmt. Unter Rühren und Kühlen auf etwa -10° gibt man vorsichtig wenig einer mit Methanol verdünnten 2n methanolischen NaOCH_3 -Lösung tropfenweise zu. Das Dithian löst sich unter Wärmetönung, dabei steigt die Temperatur bis auf etwa 15° an. Es wird nun wieder auf -5° abgekühlt, wobei sich ein farbloser Niederschlag abscheidet (siehe hierzu den nächsten Versuch). Nun gibt man 25 ml 2n methanolische NaOCH_3 -Lösung zu, entfernt die Kühlung und rührt noch 45 Minuten bei Raumtemperatur. Hierbei löst sich der zuerst ausgefallene Niederschlag nach und nach wieder auf und die Lösung zeigt unter Rotfärbung eine schwache, grüne Fluoreszenz.

Nach der angegebenen Reaktionszeit wird mit conc. HCl auf 30 ml Wasser unter Rühren und Kühlen angesäuert. Man setzt noch 200 ml Wasser zu und zieht die Lösung, aus der sich ein rotes Öl abscheidet, dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid aus. Die vereinigten Auszüge werden mit CaCl_2 getrocknet. Das Methylenchlorid wird auf dem Wasserbad abdestilliert, wobei zum Schluß noch kurz unter Anlegung des Wasserstrahlvakuums abgezogen wird. An der Ölpumpe geht dann das Reaktionsprodukt bei 0,3 mm und einer Temperatur von $62-64^{\circ}$ als fast farblose Flüssigkeit über. Durch nochmalige Destillation erhält man schon einen scharfen Sdp. von $68,5-69^{\circ}$ bei 0,5 mm, wobei in einer Ausbeute von etwa 3 g = 40 % ein noch bei Raumtemperatur flüssiges, farbloses Rohprodukt übergeht, das einen stark anhaftenden Geruch aufweist. Dieses Rohprodukt erstarrt zwar beim Abkühlen in einer Kältemischung vollkommen, doch lösen sich die farblosen Kristalle bei Raumtemperatur teilweise wieder unter Bildung einer Schmelze auf.

Die Reinigung dieses Rohproduktes gelingt, wenn auch unter ziemlichen Verlusten, wenn man aus wenig Methanol unter guter Kühlung umkristallisiert. Die so erhaltene reine Verbindung fällt in Form von farblosen, unregelmäßigen Kristallen an, die einen Fp. von $50-51^{\circ}$ aufweisen.

Diese Verbindung ergibt in Methanol mit Eisen(III)-chlorid eine bleibende, blau-violette Färbung, die auf Zusatz von Wasser in rot-violett übergeht.

Analyse:

4,990 mg Subst. 9,400 mg CO₂ 1,990 mg H₂O

3,097 mg Subst. 0,284 ml N₂ (24°/719 mm)

C₁₂H₁₂N₂O₂S₂ (280,374) Ber.: C 51,41 ; H 4,31 ; N 9,99
Gef.: C 51,42 ; H 4,46 ; N 10,10

2,5-Dihydroxy-1,4-dithian

20 g (0,5 Mol) NaOH werden in 200 ml Wasser gelöst. In die mit Eiswasser gekühlte Lösung wird bis zur Sättigung H₂S eingeleitet. Unter gutem Rühren und Kühlen auf - 5° läßt man zu dieser NaHS-Lösung langsam eine 40-50%ige, wässrige Chloracetaldehyd-Lösung so zutropfen, daß die Temperatur zwischen - 5° und 0° gehalten wird. Schon nach kurzer Zeit beginnt sich die Lösung zu trüben und es scheidet sich nach und nach das Reaktionsprodukt als farbloser, kristalliner Niederschlag aus. Die Zugabe der Chloracetaldehyd-Lösung wird beendet, wenn die Lösung neutral bzw. schwach sauer reagiert. In unserem Fall war das nach Zugabe von etwa 100 ml Chloracetaldehyd-Lösung der Fall. Es wird noch 10 Minuten unter Belassung der Kühlung gerührt und dann abgesaugt. Der farblose Niederschlag wird gut mit 200 ml kaltem Wasser ausgewaschen und erst im Hochvakuum und dann an der Luft getrocknet. Man erhält so 33 g eines schon sehr reinen, kristallinen Rohproduktes, das bei 140-145° schmilzt. Das entspricht auf NaOH berechnet einer Ausbeute von über 86 %.

Dieses Rohprodukt kann ungereinigt für die Umsetzungen verwendet werden und ist gut haltbar. Mehrmalige Umkristallisation aus Äthanol ergibt das reine Produkt vom Fp. 151°, doch ist diese Reinigung unnötig und wegen der dabei auftretenden großen Verluste auch unzweckmäßig.

3-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-formyl-thiophen (XVIII)

1,45 g (0,01 Mol) Acetylendicarbonsäuredimethylester und 0,84 g (0,011 Mol) wirksamen Merkaptoacetaldehyd enthaltend) 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian werden in 50 ml Methanol

Azin des 3-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-formyl-thiophens (XIX)

Die Verbindung XVIII wird in Eisessig gelöst und ein Überschuß von 80 %igem Hydrazinhydrat hinzugegeben. Unter Erwärmung fällt sofort ein roter Niederschlag aus. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt und mit Methanol ausgewaschen. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Dimethylformamid-Methanol (4:1) erhält man die reine Verbindung in Form von orangeroten, feinen Stäbchen, die bei 278-279° unter Dunkelfärbung schmelzen.

Analyse:

4,430 mg Subst. 7,380 mg CO₂ 1,306 mg H₂O

3,154 mg Subst. 0,213 ml N₂ (24°/743 mm)

C₁₄H₁₂N₂O₆S₂ (368,394) Ber.: C 45,65 ; H 3,29 ; N 7,60
Gef.: C 45,46 ; H 3,30 ; N 7,58

3-Hydroxy-5-carboxy-2-formyl-thiophen (XX)

Die Verbindung XVIII wird mit verdünnter NaOH 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Man verdünnt die Lösung noch mit etwas Wasser und säuert nach dem Abkühlen mit verdünnter HCl an. Es fällt ein farbloser Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen wird. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Wasser erhält man die reine Verbindung. Die an sich farblose Verbindung färbt sich beim Umkristallisieren oberflächlich rot-braun an, doch stört diese Anfärbung nicht. Die unregelmäßigen Kristalle sublimieren und schon ab etwa 200° verstärkt sich die Rotfärbung und ab etwa 216° schmelzen die Kristalle, wobei unter Zersetzung ein roter Dampf auftritt.

Die Verbindung ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln bis auf Wasser leicht löslich. In Methanol gelöst tritt mit Eisen(III)-chlorid eine bräunlich-rote, bleibende Färbung auf, die auf Zusatz von Wasser in eine rote Färbung übergeht.

Analyse:

4,358 mg Subst. 6,724 mg CO₂ 0,977 mg H₂O
10,406 mg Subst. 14,120 mg BaSO₄
C₆H₄O₄S (172,164) Ber.: C 41,86 ; H 2,34 ; S 18,62
 Gef.: C 42,01 ; H 2,51 ; S 18,63

3-Hydroxy-5-phenyl-2-formyl-thiophen (XXI)

Zu 1,6 g (0,01 Mol) Phenylpropionlsäuremethylester und 0,8 g (0,005 Mol) 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian in 25 ml Methanol gibt man unter Rühren und Kühlen langsam zuerst tropfenweise 5 ml 2n methanolische NaOCH₃-Lösung zu. Das Dithian löst sich und man rührt nun bei etwa 0° 30 Minuten. Die Lösung färbt sich grün-gelb. Es wird mit 5 ml Eisessig angesäuert und unter Rühren und Kühlen auf 0° 15 ml Wasser zugesetzt. Die Lösung trübt sich und es fällt ein fast farbloser, kristalliner Niederschlag aus. Es wird noch kurze Zeit ausgerührt, dann abgesaugt und unter Wegnahme des Filtrats mit 25 ml Wasser ausgewaschen. Nach dem Trocknen bei 80° erhält man so 0,42 g = 20 % eines ziemlich reinen Rohproduktes, das schwach grünlich-gelb gefärbt ist. Umkristallisation aus Methanol-Eisessig-Wasser (6:1:3) ergibt die reine Verbindung in Form von sublimierenden, farblosen Spießen vom Fp. 155-156°. Diese Verbindung zeigt in Methanol mit Eisen(III)-chlorid eine bleibende, rot-braune Färbung, die auf Zusatz von Wasser in rot übergeht.

Lösungen in wenig Methanol oder Äthanol zeigen auf Zusatz von wenig konzentrierter HCl sofort eine stark rot-violette Färbung und beim Erhitzen auf dem Wasserbad scheidet sich aus diesen Lösungen ein rot-violetter, voluminöser Niederschlag ab, der im Überschuß von Methanol geringfügig löslich ist. Lösungen in wenig Aceton zeigen beim Erhitzen mit conc. HCl auf dem Wasserbad zuerst eine grüne Färbung, die über grünblau in ein tiefes blau-grün übergeht. Hier scheidet sich beim Erkalten oder auf Zusatz von Wasser ein blau-grüner Niederschlag aus. Großer Aceton-Überschuß ergibt eine tief-blaue Lösung.

Analyse:

4,293 mg Subst. 10,147 mg CO₂ 1,636 mg H₂O
10,388 mg Subst. 11,610 mg BaSO₄
C₁₁H₈O₂S (204,25) Ber.: C 64,68 ; H 3,95 ; S 15,70
Gef.: C 64,50 ; H 4,26 ; S 15,44

3-Carbomethoxy-2-phenyl-thiophen (XXII)

Zum Filtrat des vorstehenden Ansatzes werden unter Rühren und Kühlen weitere 100 ml Wasser zugegeben. Es tritt zuerst eine Trübung auf und nach einiger Zeit scheiden sich gelbe Flocken ab. Es wird noch kurze Zeit gerührt und dann abgesaugt. Auf dem Filter bleibt ein schmieriger, gelber Niederschlag, der sich nicht umkristallisieren läßt. Dieses zweite Filtrat wird nun mit verdünnter HCl versetzt und über Nacht stehengelassen. Es scheiden sich dabei aus der Lösung lange, farblose Nadeln ab, die oberflächlich rosa angefärbt sind. Das Rohprodukt wird abgesaugt und im Vakuum oder an der Luft getrocknet. Man erhält so 0,24 g = 11 % Rohprodukt der Verbindung. Die rosa Anfärbung des Rohproduktes wird dadurch entfernt, indem man in Methanol unter Zusatz von Aktivkohle kurz aufkocht und das Filtrat mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei die Verbindung farblos anfällt. Umkristallisation aus 70-80 %igem Methanol ergibt die reine Verbindung in Form farbloser Nadeln vom Fp. 74-75°. Die Verbindung zeigt keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

Analyse:

4,323 mg Subst. 10,423 mg CO₂ 1,900 mg H₂O
10,154 mg Subst. 10,700 mg BaSO₄
C₁₂H₁₀O₂S (218,276) Ber.: C 66,03 ; H 4,62 ; S 14,69
Gef.: C 65,79 ; H 4,92 ; S 14,48

3-Carboxy-2-phenyl-thiophen (XXIII)

Die Verbindung XXII wird in einem Überschuß von 2n methanolischer KOH etwa 15 Minuten auf dem Wasserbad zum

Sieden erhitzt. Es wird abgekühlt, mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und mit HCl angesäuert. Es fällt ein farbloser Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen wird. Umkristallisation aus 70-80 %igem Methanol ergibt die reine Verbindung in Form von farblosen, sublimierenden Blättchen vom Fp. 230-233°.

Analyse:

5,022 mg Subst.	11,860 mg CO ₂	1,850 mg H ₂ O
10,320 mg Subst.	11,830 mg BaSO ₄	
C ₁₁ H ₈ O ₂ S (204,25)	Ber.: C 64,68 ; H 3,95 ; S 15,70	
	Gef.: C 64,45 ; H 4,13 ; S 15,74	

Azin des 3-Hydroxy-5-phenyl-2-formyl-thiophens (XXIV)

Die Verbindung XXI wird in Eisessig gelöst und ein Überschuß von 80 %igem Hydrazinhydrat hinzugegeben. Unter Erwärmung fällt ein roter Niederschlag aus. Das Rohprodukt wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Dimethylformamid-Methanol (4:1) erhält man die reine Verbindung in Form feiner, ziegelroter Stäbchen, die ab ~ 280° unter Dunkelfärbung und Zersetzung schmelzen.

Analyse:

4,251 mg Subst.	10,210 mg CO ₂	1,513 mg H ₂ O
4,185 mg Subst.	0,259 ml N ₂	(23°/742 mm)
C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂ (404,516)	Ber.: C 65,32 ; H 3,98 ; N 6,92	
	Gef.: C 65,55 ; H 3,98 ; N 6,97	

2,5-Dimerkaptomethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian

20 g NaOH (0,5 Mol) werden in 100 ml Wasser gelöst. Dann wird unter Kühlung mit Eiswasser bis zur Sättigung H₂S eingeleitet. In die bis auf - 5° abgekühlte, wässrige Lösung läßt man nun unter Rühren und Kühlen etwa 32 g (0,25 Mol) frisch destilliertes, in 100 ml Methanol gelöstes 1,3-Dichloraceton

langsam zutropfen und hält dabei die Temperatur auf -5° bis 0° . Schon nach kurzer Zeit beginnt sich das farblose Reaktionsprodukt abzuschcheiden. Man beendet die Zugabe der 1,3-Dichloraceton-Lösung, wenn die Lösung neutral reagiert. Es wird noch etwa 10 Minuten gerührt und kalt abgesaugt. Das farblose Reaktionsprodukt wird gut mit 200 ml Wasser ausgewaschen und mit einem guten Vakuum über conc. H_2SO_4 getrocknet.

Ausbeute: 26,6 g = 87 % d.Th.

Das so erhaltene Rohprodukt ist im Vakuumexsikator gut haltbar und kann für die Umsetzungen direkt benutzt werden.

Bis-[3-hydroxy-5-carbomethoxy-thienyl-(2)]-keton (XXV)

Zu 1,3 g ($\sim 0,01$ Mol wirksames Merkaptan enthaltend) 2,5-Dimerkaptomethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian und 2,9 g ($\sim 0,02$ Mol) Acetylendicarbonsäuredimethylester werden in 50 ml Methanol aufgenommen und unter Rühren kühlt man auf -15° bis -10° ab. Nun gibt man vorsichtig unter Rühren und Kühlen tropfenweise etwas mit Methanol verdünnte 2n methanolische $NaOCH_3$ -Lösung zu und achtet darauf, daß die Temperatur möglichst nicht über 0° ansteigt. Wenn die Wärmetönung abgeklungen ist, werden unter Rühren und Kühlen 15 ml 2n methanolische $NaOCH_3$ -Lösung zufließen gelassen. Es wird noch 15 Minuten bei etwa 5° gerührt, wobei sich die Lösung zuerst gelb-grün färbt und bald ein rot-gelber Niederschlag ausfällt. Dann erhitzt man unter Rühren 10 Minuten auf dem Wasserbad, dabei wird die Lösung rot und weiterer Niederschlag fällt aus. Man kühlt ab, verdünnt mit 50 ml Methanol und säuert unter Rühren mit conc. HCl an. Es fällt ein dicker hellgelber Niederschlag aus. Er wird abgesaugt und mit 50 ml Methanol gewaschen. Man erhält nach dem Trocknen bei 100° 1,7 g = 49 % Ausbeute an gelbem Rohprodukt.

Durch Umkristallisation aus Dimethylformamid kann man die reine Verbindung in Form gelber, sublimierender Stäbchen gewinnen, die einen Fp. von 257° aufweisen.

Diese Verbindung ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Dimethylformamid schwer bis unlöslich.

1 Stunde gerührt. Dabei verschwindet der zuerst ausgefallene Niederschlag nach und nach wieder. Die Lösung färbt sich gelb-rot. Es wird unter Rühren und Kühlen auf etwa 0° mit conc. HCl in 20 ml Wasser angesäuert, wobei ein fast farbloses Produkt ausfällt, das gut abgesaugt wird. Aus dem Filtrat fallen bei Zugabe von 100 ml Wasser weitere Anteile an, die aber zu rötlich gefärbten, halbfesten Klumpen werden. Diese Harze geben zwar eine bleibende, blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol, doch ließen sich hieraus das gewünschte Bis-[3-hydroxy-thienyl-(2)]-keton nicht isolieren. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol erhält man aus den angefallenen Reaktionsprodukten nur die Anlagerungsverbindung in Form von farblosen Nadeln vom Fp. $115-120^{\circ}$.

b.) Zu 1,7 g (0,02 Mol) Propiolsäuremethylester und 1,22 g (0,005 Mol) 2,5-Dimerkaptomethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian in 25 ml Methanol gibt man unter Rühren und Kühlen auf -10° vorsichtig etwas mit Methanol verdünnte 2n methanolische NaOCH_3 -Lösung zu. Die Lösung färbt sich unter Wärmetönung grün-gelb. Man rührt nach Abklingen der Wärmetönung unter Zusatz von 1 ml 2n methanolischer NaOCH_3 -Lösung noch etwa 10 Minuten bei 0° , wobei sich ein farbloser Niederschlag abscheidet. Es wird unter Rühren und Kühlen mit conc. HCl in 25 ml Wasser angesäuert und der Niederschlag abgesaugt. Man wäscht mit 50 ml Wasser aus. Nach dem Trocknen im Vakuum bei 70° erhält man so 2,35 g = 81 % an fast farblosem Rohprodukt der Anlagerungsverbindung, die wie unter a.) durch Umkristallisation aus Methanol rein gewonnen wird.

Analyse:

4,117 mg Subst. 6,844 mg CO_2 1,716 mg H_2O

8,389 mg Subst. 13,930 mg BaSO_4

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}_2$ (290,364) Ber.: C 45,50 ; H 4,86 ; S 22,09

Gef.: C 45,37 ; H 4,66 ; S 22,80

Phenacylmerkaptan (x)

10 g (0,25 Mol) NaOH werden in 50 ml Wasser gelöst. Unter Kühlung mit Eiswasser leitet man bis zur Sättigung H_2S ein. In diese wässrige NaHS-Lösung läßt man unter Rühren und Kühlen bei etwa -5° 38 g ($\sim 0,25$ Mol) in 350 ml Methanol gelöstes Chloracetophenon langsam zutropfen. Im Reaktionsgefäß scheiden sich feste Bestandteile ab. Wenn alles Chloracetophenon zugegeben ist, saugt man vom Ausgefallenen ab und wäscht mit Wasser gut aus. Im Filtrat scheidet sich dann das gewünschte Reaktionsprodukt als Öl ab, das abgetrennt und kurz mit wenig $CaCl_2$ durchgeschüttelt wird. Bei der Destillation geht dann das Reaktionsprodukt bei 1-1,5 mm und $114-116^{\circ}$ als fast farbloses Öl über. Die Ausbeute an für die Umsetzungen direkt verwendbarem Rohprodukt beträgt 9-9,5 g = $\sim 25\%$. Durch Ausziehen mit siedendem Petroläther kann hieraus durch Kühlung die reine Verbindung in Form von farblosen Kristallen vom Fp. 23° gewonnen werden.

3-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-benzoyl-thiophen (XXVIII)

1,52 g (0,01 Mol) Phenacylmerkaptan und 1,42 g (0,01 Mol) Acetylendicarbonsäuredimethylester werden in 25 ml Methanol gelöst. Es wird unter Rühren und Kühlen auf etwa -5° zu dieser Lösung vorsichtig einige Tropfen 2n methanolische $NaOCH_3$ -Lösung zugegeben. Es fällt sofort unter Wärmetönung ein farbloser Niederschlag aus (siehe hierzu nachstehenden Ansatz). Nun gibt man noch 7,5 ml 2n methanolische $NaOCH_3$ -Lösung zu und rührt bei $5-10^{\circ}$ noch 45 Minuten. Der farblose Niederschlag löst sich wieder auf und nach und nach scheidet sich ein gelb gefärbter Niederschlag ab (wahrscheinlich Na-Salz des Ringschlußproduktes), während die Lösung sich grün-gelb färbt. Diese Färbung geht zuletzt in gelb-rot über. Nun wird unter Rühren und Kühlen mit conc. HCl auf

(x) Eine geeignetere Darstellung ist die von B.Groth ²³⁾ angegebene Methode. (Zers. d. Phenacylcarbothiolonglycolsäure)

1 Stunde gerührt. Dabei verschwindet der zuerst ausgefallene Niederschlag nach und nach wieder. Die Lösung färbt sich gelb-rot. Es wird unter Rühren und Kühlen auf etwa 0° mit conc. HCl in 20 ml Wasser angesäuert, wobei ein fast farbloses Produkt ausfällt, das gut abgesaugt wird. Aus dem Filtrat fallen bei Zugabe von 100 ml Wasser weitere Anteile an, die aber zu rötlich gefärbten, halbfesten Klumpen werden. Diese Harze geben zwar eine bleibende, blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol, doch ließen sich hieraus das gewünschte Bis-[3-hydroxy-thienyl-(2)]-keton nicht isolieren. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol erhält man aus den angefallenen Reaktionsprodukten nur die Anlagerungsverbindung in Form von farblosen Nadeln vom Fp. $115-120^{\circ}$.

b.) Zu 1,7 g (0,02 Mol) Propiolsäuremethylester und 1,22 g (0,005 Mol) 2,5-Dimerkaptomethyl-2,5-dihydroxy-1,4-dithian in 25 ml Methanol gibt man unter Rühren und Kühlen auf -10° vorsichtig etwas mit Methanol verdünnte 2n methanolische NaOCH_3 -Lösung zu. Die Lösung färbt sich unter Wärmetönung grün-gelb. Man rührt nach Abklingen der Wärmetönung unter Zusatz von 1 ml 2n methanolischer NaOCH_3 -Lösung noch etwa 10 Minuten bei 0° , wobei sich ein farbloser Niederschlag abscheidet. Es wird unter Rühren und Kühlen mit conc. HCl in 25 ml Wasser angesäuert und der Niederschlag abgesaugt. Man wäscht mit 50 ml Wasser aus. Nach dem Trocknen im Vakuum bei 70° erhält man so 2,35 g = 81 % an fast farblosem Rohprodukt der Anlagerungsverbindung, die wie unter a.) durch Umkristallisation aus Methanol rein gewonnen wird.

Analyse:

4,117 mg Subst. 6,844 mg CO_2 1,716 mg H_2O

8,389 mg Subst. 13,930 mg BaSO_4

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}_2$ (290,364) Ber.: C 45,50 ; H 4,86 ; S 22,09

Gef.: C 45,37 ; H 4,66 ; S 22,80

Phenacylmerkaptan (x)

10 g (0,25 Mol) NaOH werden in 50 ml Wasser gelöst. Unter Kühlung mit Eiswasser leitet man bis zur Sättigung H_2S ein. In diese wässrige NaHS-Lösung läßt man unter Rühren und Kühlen bei etwa -5° 38 g ($\sim 0,25$ Mol) in 350 ml Methanol gelöstes Chloracetophenon langsam zutropfen. Im Reaktionsgefäß scheiden sich feste Bestandteile ab. Wenn alles Chloracetophenon zugegeben ist, saugt man vom Ausgefallenen ab und wäscht mit Wasser gut aus. Im Filtrat scheidet sich dann das gewünschte Reaktionsprodukt als Öl ab, das abgetrennt und kurz mit wenig $CaCl_2$ durchgeschüttelt wird. Bei der Destillation geht dann das Reaktionsprodukt bei 1-1,5 mm und $114-116^{\circ}$ als fast farbloses Öl über. Die Ausbeute an für die Umsetzungen direkt verwendbarem Rohprodukt beträgt 9-9,5 g = $\sim 25\%$. Durch Ausziehen mit siedendem Petroläther kann hieraus durch Kühlung die reine Verbindung in Form von farblosen Kristallen vom Fp. 23° gewonnen werden.

3-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-benzoyl-thiophen (XXVIII)

1,52 g (0,01 Mol) Phenacylmerkaptan und 1,42 g (0,01 Mol) Acetylendicarbonsäuredimethylester werden in 25 ml Methanol gelöst. Es wird unter Rühren und Kühlen auf etwa -5° zu dieser Lösung vorsichtig einige Tropfen 2n methanolische $NaOCH_3$ -Lösung zugegeben. Es fällt sofort unter Wärmetönung ein farbloser Niederschlag aus (siehe hierzu nachstehenden Ansatz). Nun gibt man noch 7,5 ml 2n methanolische $NaOCH_3$ -Lösung zu und rührt bei $5-10^{\circ}$ noch 45 Minuten. Der farblose Niederschlag löst sich wieder auf und nach und nach scheidet sich ein gelb gefärbter Niederschlag ab (wahrscheinlich Na-Salz des Ringschlußproduktes), während die Lösung sich grün-gelb färbt. Diese Färbung geht zuletzt in gelb-rot über. Nun wird unter Rühren und Kühlen mit conc. HCl auf

(x) Eine geeignetere Darstellung ist die von B.Groth ²³⁾ angegebene Methode. (Zers. d. Phenacylcarbothiolonglycolsäure)

20 ml Wasser angesäuert. Die Lösung färbt sich wieder grün-gelb und das Reaktionsprodukt fällt als gelber Niederschlag aus. Er wird bei Raumtemperatur abgesaugt und im Trockenschrank bei 80° getrocknet. Man erhält so in einer Ausbeute von 2,05 g = 78 % das gelbe Rohprodukt vom Fp. $\sim 100^{\circ}$.

Mehrmalige Umkristallisation aus Methanol ergibt das reine Produkt in Form von gelben Prismen vom Fp. 102° .

Diese Verbindung zeigt mit Eisen(III)-chlorid in Methanol eine rot-braune, bleibende Färbung, die auf Zusatz von Wasser in rot übergeht.

Analyse:

4,414 mg Subst. 9,696 mg CO_2 1,609 mg H_2O

9,892 mg Subst. 8,950 mg BaSO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$ (262,286) Ber.: C 59,54 ; H 3,85 ; S 12,23

Gef.: C 59,87 ; H 4,08 ; S 12,43

α -Phenacylmerkapto-fumarsäuredimethylester (XXIX)

Man verfährt wie im vorstehenden Ansatz, bricht aber die Reaktion nach Zugabe der wenigen Tropfen 2n methanolischer NaOCH_3 -Lösung und Ausfallen des farblosen Niederschlages ab. Man saugt das farblose Reaktionsprodukt ab, wäscht mit 50 %igem Methanol aus und kristallisiert mehrmals aus Methanol um. Man erhält so die Anlagerungsverbindung in Form von farblosen Stäbchen vom Fp. $120-122^{\circ}$.

Diese Verbindung gibt natürlich keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

Analyse:

4,103 mg Subst. 8,602 mg CO_2 1,901 mg H_2O

10,631 mg Subst. 8,540 mg BaSO_4

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$ (294,328) Ber.: C 57,13 ; H 4,80 ; S 10,89

Gef.: C 57,21 ; H 5,18 ; S 11,03

3-Hydroxy-5-carboxy-2-benzoyl-thiophen (XXX)

Die Verbindung XXVIII wird mit einem Überschuß von 2n methanolischer KOH auf dem Wasserbad etwa 14 Minuten erhitzt.

Man verdünnt die Lösung mit demselben Volumen Wasser und säuert mit verdünnter HCl an. Es fällt ein grün-gelber Niederschlag aus, der abgesaugt und bei 100° getrocknet wird. Mehrmaliges Umkristallisieren aus etwa 60 %igem Methanol ergibt die reine Verbindung in Form von schwach gelben, sublimierenden Nadeln vom Fp. 204-205°.

Diese Verbindung zeigt in Methanol mit Eisen(III)-chlorid eine bleibende, rote Färbung.

Analyse:

3,780 mg Subst. 8,055 mg CO₂ 1,180 mg H₂O

4,604 mg Subst. 4,290 mg BaSO₄

C₁₂H₈O₄S (248,26) Ber.: C 58,06 ; H 3,25 ; S 12,92

Gef.: C 58,28 ; H 3,29 ; S 12,80

Diphenacylsulfid (XXXI)

a.) Aus Chloracetophenon mit NaHS.

18 g NaOH werden in 200 ml Wasser gelöst und in diese Lösung leitet man unter Kühlung mit Eiswasser bis zur Sättigung H₂S ein. In die wässrige NaHS-Lösung läßt man nun unter Rühren 61,8 g (0,4 Mol) in 550 ml Methanol gelöstes Chloracetophenon innerhalb einer Stunde zutropfen. Nach einiger Zeit beginnt sich das Reaktionsprodukt als dicker Kristallbrei abzuscheiden. Die Temperatur steigt während der Umsetzung bis auf etwa 35° an. Es wird noch eine halbe Stunde gerührt und nach Kühlung in Eiswasser abgesaugt. Der Niederschlag wird mit Wasser ausgewaschen und im Vakuumexsikator getrocknet. Man erhält so bis zu 38,5 g = 71 % eines noch ziemlich verunreinigten Rohproduktes. Zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol führt dann zu einem ziemlich reinem Produkt vom Fp. 75-76°.

b.) Aus Chloracetophenon mit Na₂S 9 H₂O in Methanol.

26,4 g (0,11 Mol) Na₂S 9 H₂O werden in 100 ml Methanol unter Erwärmen möglichst gelöst. Man gibt 30,9 g (0,2 Mol) in 140 ml Methanol gelöstes Chloracetophenon in zwei Portionen

unter Rühren hinzu. Wärmetönung bis auf etwa 50° . Es wird bei $40-50^{\circ}$ noch eine Stunde gerührt. Dann wird das ausgefallene Diphenacylsulfid nach der Abkühlung abgesaugt. Das Rohprodukt wird in Wasser aufgenommen und nochmals gut abgesaugt. Nach dem Trocknen im Vakuumexsikator ergibt sich eine Ausbeute von 24,2 g = 90 % an fast reinem Diphenacylsulfid. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Methanol erhält man die reine Verbindung in farblosen Nadeln vom Fp. $75,5-76^{\circ}$.

2,5-Dibenzoyl-thiophen (XXXII)

13,5 g (0,05 Mol) Diphenacylsulfid werden in 200 ml Methanol durch Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst. Zu dieser etwa 50° heißen Lösung werden dann unter Rühren 11 ml einer etwa 30 %igen wässerigen Glyoxal-Lösung, die vorher mit methanolischer KOH schwach alkalisch gemacht wird, hinzugegeben. Die Lösung färbt sich sofort braun-rot. Unter Rühren fällt schon nach einer halben Minute das Reaktionsprodukt aus. Es wird noch 15 Minuten ausgerührt, dann abgekühlt und der Niederschlag abgesaugt. Er wird mit Wasser ausgewaschen und bei 80° getrocknet. Man erhält so eine Ausbeute von 13,6 g = 93 %. Umkristallisation aus 80 %igem Methanol ergibt die reine Verbindung in Form von farblosen, silberig glänzenden Blättchen vom Fp. $114-115^{\circ}$.

Diese Verbindung ist in Aceton und Benzol leicht löslich. In conc. H_2SO_4 ist sie mit intensiv gelber Farbe löslich.

Analyse:

4,127 mg Subst.	11,200 mg CO_2	1,575 mg H_2O
10,183 mg Subst.	8,110 mg $BaSO_4$	
$C_{18}H_{12}O_2S$ (292,36)	Ber.: C 73,95 ; H 4,14 ; S 10,97	
	Gef.: C 74,06 ; H 4,27 ; S 10,94	

3-Phenyl-2,5-dibenzoyl-thiophen (XXXIII)

5,4 g (0,02 Mol) Diphenacylsulfid werden in 100 ml Methanol durch Erwärmen gelöst. Zu dieser Lösung werden bei $40-50^{\circ}$ unter Rühren 3 g (0,02 Mol) Phenylglyoxal $\cdot 1 H_2O$ und 10 ml me-

thanolische KOH zugegeben. Die Lösung färbt sich gelb-rot und nach etwa 5 Minuten beginnt sich ein Niederschlag abzuscheiden. Es wird noch etwa eine halbe Stunde weitergerührt und dann nach Abkühlung das ausgefallene, fast farblose Rohprodukt abgesaugt. Es wird mit Wasser ausgewaschen und bei 80° im Trockenschrank getrocknet. Man erhält so 5,4 g = 73 % der gewünschten Verbindung.

Umkristallisation aus Methanol ergibt die reine Verbindung in Form von farblosen Prismen vom Fp. 106-108°.

Auch diese Verbindung ist in Aceton und Benzol leicht löslich. In kaltem Methanol ist sie schwer löslich. Lösungen in conc. H₂SO₄ zeigen eine braun-rote Farbe.

Analyse:

3,570 mg Subst.	10,232 mg CO ₂	1,419 mg H ₂ O
10,020 mg Subst.	6,360 mg BaSO ₄	
C ₂₄ H ₁₆ O ₂ S (368,45)	Ber.: C 78,24 ; H 4,38 ; S 8,70	
	Gef.: C 78,21 ; H 4,45 ; S 8,72	

3,4-Dihydroxy-3,4-dimethyl-2,5-dibenzoyl-thiophan (XXXIV)

8,1 g (0,03 Mol) Diphenacylsulfid werden in 200 ml Methanol durch Erwärmen gelöst. Zu der 40-50° heißen Lösung gibt man unter Rühren erst 2,6 g Diacetyl und dann 20 ml 2n methanolische KOH zu. Die Lösung färbt sich schnell dunkelbraun und nach kurzer Zeit schon fällt das Reaktionsprodukt als dicker Niederschlag aus. Es wird noch eine halbe Stunde gerührt. Aus der kalten Lösung wird der fast farblose Niederschlag abgesaugt, erst mit Wasser, dann mit wenig kaltem Methanol gewaschen und das nun farblose Produkt bei 100° getrocknet. Ausbeute: 9,6 g = 90 %.

die durch Umkristallisation aus Benzol erhältlichen farblosen Nadeln sublimieren ab ~ 170° und schmelzen ab 200° unter Zersetzung. Diese Verbindung ist in kaltem Methanol unlöslich, in heißem Benzol, Aceton und Eisessig löslich.

Analyse:

4,382 mg Subst. 10,833 mg CO₂ 2,290 mg H₂O
10,923 mg Subst. 7,260 mg BaSO₄
C₂₀H₂₀O₄S (356,45) Ber.: C 67,39 ; H 5,66 ; S 9,00
Gef.: C 67,47 ; H 5,84 ; S 9,13

3,4-Diacetylderivat (XXXV)

Etwa 1 g der Verbindung XXXIV werden in einem Überschuß von Essigsäureanhydrid unter Zusatz von einigen Tropfen conc. H₂SO₄ durch Erhitzen gelöst. Die Lösung wird nun etwa eine Stunde in schwachem Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wird zur Zersetzung des Essigsäureanhydrids in Wasser aufgenommen. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und gut mit Wasser ausgewaschen. Aus dem grünlich-gelben Rohprodukt kann dann durch 4 bis 5 maliges Umkristallisieren aus Methanol das reine Diacetylderivat von XXXIV erhalten werden. Diese Verbindung kristallisiert aus Methanol in farblosen Prismen vom Fp. 161-162° und ist im Gegensatz zur Muttersubstanz in heißem Methanol gut löslich.

Analyse:

3,330 mg Subst. 7,997 mg CO₂ 1,650 mg H₂O
10,565 mg Subst. 5,460 mg BaSO₄
C₂₄H₂₄O₆S (440,52) Ber.: C 65,43 ; H 5,49 ; S 7,28
Gef.: C 65,54 ; H 5,54 ; S 7,09

3,4-Dihydroxy-3,4-diphenyl-2,5-dibenzoyl-thiophan (XXXVI)

5,4 g (0,02 Mol) Diphenacylsulfid werden durch Erwärmen in 250 ml Methanol gelöst. Hierzu gibt man 4,3 g Benzil und bei 30° unter Rühren 10 ml 2n methanolische KOH. Die Lösung färbt sich nach Zugabe der KOH gelb-rot und nach etwa 15 Minuten beginnen sich farblose Kristalle abzuscheiden. Es wird noch eine Stunde bei 20-30° gerührt und dann nach Kühlung in Eiswasser das ausgefallene, fast farblose Rohprodukt abgesaugt. Nach dem Auswaschen mit wenig Methanol wird bei 100°

getrocknet. Man erhält so 6 g = 62 % Ausbeute.

Aus Eisessig kristallisiert die reine Verbindung in Form von farblosen, in Rosetten angeordneten Kristallen, die einen Fp. von 183° aufweisen.

Analyse:

3,693 mg Subst. 10,177 mg CO_2 1,678 mg H_2O

9,115 mg Subst. 4,440 mg BaSO_4

$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$ (480,59) Ber.: C 74,98 ; H 5,03 ; S 6,67
Gef.: C 75,20 ; H 5,08 ; S 6,69

3-Hydroxy-2,5-dibenzoyl-thiophen (XXXVII)

8,1 g (0,03 Mol) Diphenacylsulfid werden durch Erwärmen in 250 ml Methanol gelöst. Zu der $35-40^{\circ}$ heißen Lösung werden unter Rühren zuerst 25 ml 2n methanolische NaOCH_3 -Lösung und dann 5 g Glyoxylsäurebutylester zugegeben. Es wird noch eine Stunde gerührt. Die rot gefärbte, grünlich fluoreszierende Lösung wird abgekühlt und mit verdünnter HCl unter Zugabe von 30 ml Wasser angesäuert. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhält so 4,6 g Rohprodukt, was einer auf Diphenacylsulfid berechneten Ausbeute von 50% entspricht.

Umkristallisation aus Methanol ergibt die reine Verbindung in Form von gelben Nadeln vom Fp. $136-137^{\circ}$.

Diese Verbindung zeigt in Methanol mit Eisen(III)-chlorid eine bleibende, rot-braune Färbung. In conc. H_2SO_4 löst sie sich unter oranger Färbung.

Sie ist in kaltem Methanol wenig, in Aceton und Benzol gut löslich. Die Lösungen sind grün-gelb gefärbt. Mit Alkali bildet sie in Methanol lösliche, rote Salze.

Analyse:

4,148 mg Subst. 10,698 mg CO_2 1,551 mg H_2O

10,405 mg Subst. 7,850 mg BaSO_4

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ (308,36) Ber.: C 70,13 ; H 3,92 ; S 10,40
Gef.: C 70,38 ; H 4,18 ; S 10,36

3-Hydroxy-4-carboäthoxy-2,5-dibenzoyl-thiophen (XXXVIII) (x)

Zu 5,4 g (0,02 Mol) Diphenacylsulfid in 200 ml Methanol werden zuerst 3,7 g ($\sim$ 0,02 Mol) Mesoxalsäurediäthylester und dann unter Rühren 20 ml 2n methanolische NaOCH_3 -Lösung bei Raumtemperatur zugegeben. Es tritt eine leichte Wärmetönung auf. Es wird nun noch 45 Minuten bei $25-30^\circ$ gerührt. Die Lösung färbt sich dabei unter Trübung rot. Man säuert unter Rühren und Kühlen mit conc. HCl in 50 ml Wasser an. Es fällt ein kristalliner, gelber Niederschlag aus. Das schon ziemlich reine Rohprodukt wird abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und bei 80° getrocknet. Man erhält so 2,7 g = 36 % Rohausbeute. Umkristallisation aus Methanol ergibt die reine Verbindung in Form von gelben Stäbchen vom Fp. 123° . Die Lösungen in Methanol sind grün-gelb gefärbt und zeigen mit Eisen(III)-chlorid eine tief-rote Färbung. In conc. H_2SO_4 löst sich die Verbindung mit orange-roter Farbe.

Analyse:

4,114 mg Subst. 9,983 mg CO_2 1,541 mg H_2O

9,858 mg Subst. 6,270 mg BaSO_4

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$ (380,424) Ber.: C 66,30 ; H 4,24 ; S 8,43

 Gef.: C 66,13 ; H 4,13 ; S 8,74

Zum Vergleich die für den Methylester resultierenden Werte:

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$ (366,398) Ber.: C 65,56 ; H 3,86 ; S 8,75

3,4-Dihydroxy-2,5-dibenzoyl-thiophen (XXXIX)

8,1 g (0,03 Mol) Diphenacylsulfid werden in 200 ml Methanol durch Erwärmen gelöst. Zu dieser Lösung werden bei 35° zuerst 45 ml 2n methanolische NaOCH_3 -Lösung und dann unter

(x) Wir müssen aber darauf hinweisen, daß die angeführten Analysenwerte nicht mit Sicherheit erkennen lassen, ob es sich bei der hier anfallenden Verbindung um den von uns angenommenen Äthylester und nicht etwa um den durch Umesterung ebenfalls möglichen Methylester handelt.

Rühren 8 g ($\sim 0,040$ Mol) Oxalsäuredibutylester zugegeben. Es wird eine Stunde bei $35-40^\circ$ gerührt, wobei sich die Lösung tief-rot färbt und sich nach und nach ein roter Niederschlag ausscheidet. Es wird abgekühlt und unter Rühren mit verdünnter HCl schwach angesäuert. Die Farbe der Lösung schlägt dabei von rot nach gelb um und das Reaktionsprodukt fällt in Form von goldgelben Kristallen aus. Der Niederschlag wird abgesaugt und bei 100° getrocknet. Die Ausbeute beträgt 2,4 g = 25 % auf Diphenacylsulfid berechnet. Die reine Verbindung wird durch Umkristallisation aus Methanol in Form von goldgelben Nadeln vom Fp. $184-186^\circ$ erhalten. Die Verbindung sublimiert.

Mit Eisen(III)-chlorid in Methanol entsteht eine bleibende, braune Färbung.

Diese Verbindung ist in kaltem Methanol schwer, in Aceton und Benzol leicht löslich. Die Lösungen sind gelb gefärbt. Mit Alkali entstehen tief-rote, in Methanol schwerlösliche Salze. Mit conc. H_2SO_4 bildet sich eine kirschrote Lösung.

Analyse:

4,081 mg	Subst.	10,011 mg	CO_2	1,441 mg	H_2O
11,385 mg	Subst.	8,010 mg	$BaSO_4$		
$C_{18}H_{12}O_4S$	(324,36)	Ber.:	C 66,65 ; H 3,73 ; S 9,89		
		Gef.:	C 66,94 ; H 3,95 ; S 9,67		

2,5-Diacetyl-thiophen (XL)

1,5 g ($\sim 0,01$ Mol) Diacetyl-sulfid und 2,4 g einer schwach sauren, wässrigen 30 %igen Glyoxal-Lösung werden in 50 ml Wasser auf etwa 35° erhitzt. Unter Rühren wird nun mit 2n methanolischer $NaOCH_3$ -Lösung neutralisiert und noch 5 ml 2n methanolische KOH hinzugegeben. Es wird 10 Minuten bei $35-40^\circ$ gerührt, dabei fällt unter Dunkelfärbung der Lösung das Reaktionsprodukt aus. Es wird abgekühlt und dann abgesaugt. Man wäscht mit 50 ml Wasser aus und trocknet bei 100° . Man erhält so 0,75-0,78 g = ~ 45 % an Rohprodukt. Durch Umkristallisation aus 80 %igem Methanol erhält man die reine Verbindung in Form von farblosen Blättchen vom

Carbomethoxymethyl-phenacylsulfid (XLII)

a.) Zu einer Aufschlemmung von 30,9 g (0,2 Mol) Chloracetophenon in 21,2 g (0,2 Mol) Thioglycolsäuremethylester werden 18 g Pyridin unter Umschütteln zugegeben. Es tritt eine ziemlich starke Wärmetönung auf. Nachdem diese abgeklungen ist, erhitzt man noch 45 Minuten auf dem Wasserbad. Man läßt dann erkalten, wobei sich ein dicker Kristallbrei von Pyridiniumhydrochlorid abscheidet. Man nimmt in 50 ml Wasser und 100 ml Äther auf und trennt die Ätherphase ab. Die wässerige Phase wird noch dreimal mit je 25 ml Äther ausgezogen und man trocknet dann die vereinigten Ätherauszüge mit CaCl_2 . Nach dem Abdampfen des Äthers und eines geringen Vorlaufes geht das Reaktionsprodukt bei 0,3 mm bei einer Temperatur von $160-164^\circ$ als schwach gelbgrün gefärbtes Öl über. Man erhält so 34,5 g = 76,5 % an Rohprodukt. Die Reinigung der Verbindung erfolgt durch Destillation, wobei die reine Verbindung bei 0,3 mm und 162° als fast farbloses Öl übergeht. Dieses Öl erstarrt beim eintauchen in eine Kältemischung zu farblosen Kristallen, die bei $19-20^\circ$ schmelzen.

Analyse:

5,012 mg Subst. 10,760 mg CO_2 2,420 mg H_2O

10,320 mg Subst. 10,820 mg BaSO_4

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ (224,282) Ber.: C 58,91 ; H 5,40 ; S 14,30

Gef.: C 58,59 ; H 5,41 ; S 14,39

b.) 21,2 g (0,2 Mol) Thioglycolsäuremethylester und 30,9 g (0,2 Mol) Chloracetophenon werden 6 Stunden auf dem Wasserbad mit aufgesetztem Rückflußkühler erhitzt. Die letzte Stunde wird dabei gerührt. Während der ganzen Zeit entweichen HCl -Dämpfe. Es wird nun zuerst mit Wasserstrahlvakuum und dann mit Ölpumpenvakuum direkt aus dem Kolben heraus destilliert. Bei 0,8 mm und etwa 105° geht ein ziemlicher Anteil nicht umgesetztes Chloracetophenon über, das in der Vorlage erstarrt. Bei 0,8-0,9 mm und $178-179^\circ$ destilliert

dann das gewünschte Reaktionsprodukt als ziemlich gelb gefärbtes Öl über. Dabei verharzt aber nach und nach das Destillat und man kann so nur einen Teil des Produktes abdestillieren. Man erhält so nur etwa 12-13 g = 28-30 % Ausbeute an Rohprodukt.

Mehrmalige Destillation ergibt auch hier die reine Verbindung vom Fp. 19-20°.

3,4-Diphenyl-5-carbomethoxy-2-benzoyl-thiophen (XLIII)

Zu 2,1 g (0,01 Mol) Benzil und 2,3 g (~ 0,01 Mol) Carbomethoxymethyl-phenacylsulfid in 25 ml Methanol werden bei Raumtemperatur unter Rühren 8 ml 2n methanolische NaOCH₃-Lösung zugegeben. Es wird auf etwa 55-60° erwärmt und bei dieser Temperatur noch 15 Minuten gehalten. Die Lösung wird gelbrot und schon nach kurzer Zeit scheidet sich das Reaktionsprodukt aus. Man rührt noch 45 Minuten und läßt dabei die Lösung sich wieder auf Raumtemperatur abkühlen. Es wird nun mit conc. HCl auf 10 ml Wasser angesäuert, wobei die Lösung grüngelb wird und sich weitere Anteile des Reaktionsproduktes abscheiden. Das ausgefallene, fast farblose Produkt wird abgesaugt, mit 50 ml Wasser ausgewaschen und bei 100° getrocknet. Die Rohausbeute beträgt 1,28 g = 32 %.

Man kristallisiert aus 90 tigem Aceton um. Die reine Verbindung fällt aus Aceton in Form von farblosen, sublimierenden Nadeln an, die bei 84-85° schmelzen. In kaltem Methanol ist die Verbindung schwer löslich.

Analyse:

4,090 mg Subst.	11,287 mg CO ₂	1,781 mg H ₂ O
11,080 mg Subst.	6,430 mg BaSO ₄	
C ₂₅ H ₁₈ O ₃ S (398,49)	Ber.: C 75,35 ; H 4,56 ; S 8,05	
	Gef.: C 75,31 ; H 4,87 ; S 7,97	

3,4-Diphenyl-5-carboxy-2-benzoyl-thiophen (XLIV)

Die Verbindung XLIII wird mit einem Überschuß von 2n methanolischer KOH 15 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Man ver-

dünnt mit dem gleichen Volumen Wasser, säuert mit HCl an und saugt das ausfallende Verseifungsprodukt ab. Man wäscht den farblosen Niederschlag mit Wasser aus und kristallisiert aus 60-70 %igem Methanol um. Das so erhaltene reine Produkt kristallisiert in Form von farblosen, sublimierenden Prismen, die einen Fp. von 224-226° aufweisen.

Analyse:

4,142 mg Subst. 11,347 mg CO₂ 1,610 mg H₂O
10,363 mg Subst. 6,300 mg BaSO₄
C₂₄H₁₆O₃S (384,454) Ber.: C 74,98 ; H 4,20 ; S 8,34
Gef.: C 74,76 ; H 4,34 ; S 8,35

4-Hydroxy-5-carbomethoxy-2-benzoyl-thiophen (XLV)

a.) Zu 2,3 g (~ 0,01 Mol) Carbomethoxymethyl-phenacylsulfid und 1,3 g (0,01 Mol) Glyoxylsäurebutylester in 25 ml Methanol werden unter Rühren bei Raumtemperatur 7,5 ml 2n methanolische NaOCH₃-Lösung zufließen gelassen. Es wird nun 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dabei färbt sich die Lösung rot-gelb mit grüner Fluoreszenz. Es fällt nach und nach ein gelber Niederschlag aus (Na-Salz des Reaktionsproduktes). Man säuert nun unter Rühren mit conc. HCl auf 20ml Wasser an. Die Lösung wird grün-gelb und ein dicker, fast farbloser Niederschlag fällt aus. Dieser wird abgesaugt und mit 25 ml Wasser ausgewaschen. Nach dem Trocknen bei 100° erhält man so 0,8 g = 30 % eines fast farblosen Rohproduktes vom Fp. 123-125°.

Umkristallisation aus Methanol ergibt die reine Verbindung in Form von farblosen Nadeln vom Fp. 125-127°.

Diese Verbindung ist in kaltem Methanol nur wenig löslich. Diese Lösungen sind grün-gelb gefärbt und zeigen mit Eisen-(III)-chlorid eine bleibende, grau-blaue Färbung, die auf Zusatz von Wasser in rot-violett übergeht.

Analyse:

4,968 mg Subst. 10,830 mg CO₂ 1,750 mg H₂O
10,868 mg Subst. 9,660 mg BaSO₄

$C_{17}H_{19}O_4S$ (262,286) Ber.: C 59,53 ; H 3,84 ; S 12,23
Gef.: C 59,51 ; H 3,94 ; S 12,20

b.) Zu 2,3 g ($\sim 0,01$ Mol) Carbomethoxymethyl-phenacylsulfid und 1,8 g ($\sim 0,014$ Mol) Glyoxylsäurebutylester in 25 ml Methanol werden bei Raumtemperatur unter Rühren 10 ml 2n methanolische $NaOCH_3$ -Lösung zugegeben. Es tritt eine schwache Wärmerözung auf. Es wird auf $50-60^\circ$ erwärmt und 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Man rührt dann noch weitere 20 Minuten, wobei man die Temperatur wieder auf Raumtemperatur absinken läßt. Die Lösung färbt sich dabei rot und es scheidet sich ein Niederschlag ab. Nun wird mit conc. HCl auf 20 ml Wasser und 10 ml Methanol angesäuert. Es fällt aus der nun grün-gelben Lösung ein dicker, fast farbloser Niederschlag, der abgesaugt und mit 50 ml Wasser ausgewaschen wird. Nach dem Trocknen bei 100° erhält man hier das Reaktionsprodukt in einer Ausbeute von 1,38 g = 52 % auf das Sulfid berechnet. Auch hier gewinnt man wie unter a.) aus Methanol die reine Verbindung in Form von farblosen Nadeln vom Fp. $125-127^\circ$.

4-Hydroxy-5-carboxy-2-benzoyl-thiophen (XLVI)

Die Verbindung XLV wird mit einem Überschuß von 2n methanolischer KOH 15 Minuten zum Sieden erhitzt, wobei sich eine Lösung bildet. Es wird mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt, dann abgekühlt und mit HCl angesäuert. Es fällt ein farbloser Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen wird.

Durch Umkristallisation aus 80-90 %igem Methanol erhält man die reine Verbindung in Form von farblosen Stäbchen. Diese Verbindung schmilzt langsam ab $\sim 140^\circ$ unter Zersetzung, wobei es sich um eine Decarboxylierung handeln dürfte. Eine schwach grünlich gefärbte Flüssigkeit bleibt als Rückstand. Die Verbindung XLVI ergibt mit Eisen(III)-chlorid in Methanol eine blaue Färbung, die auf Zusatz von Wasser in rot umschlägt.

Analyse:

4,642 mg Subst. 9,831 mg CO_2 1,408 mg H_2O

10,400 mg Subst. 9,510 mg BaSO₄

C₁₂H₈O₄S (248,26) Ber.: C 58,05 ; H 3,25 ; S 12,92

Gef.: C 58,17 ; H 3,41 ; S 12,56

4-Hydroxy-3,5-dicarbomethoxy-2-benzoyl-thiophen (XLVII)

Zu 1,23 g (0,01 Mol) Carbomethoxymethyl-phenacylsulfid und 1,74 g (0,01 Mol) Mesoxalsäurediäthylester in 25 ml Methanol werden bei Raumtemperatur 10 ml 2n methanolische NaOCH₃-Lösung unter Rühren zugegeben. Die Lösung färbt sich gelb-rot. Nun wird auf 50-60° erwärmt und bei dieser Temperatur noch 35 Minuten gerührt. Dabei färbt sich die Lösung ziegelrot und es scheidet sich ein gelber Salzniederschlag ab. Man kühlt ab und säuert unter Rühren und Kühlen mit conc. HCl auf 20 ml Wasser an, wobei das Reaktionsprodukt als farbloser Niederschlag ausfällt. Nach dem Trocknen bei 70° erhält man 1,15 g = 36 % eines schon ziemlich reinen Rohproduktes.

Durch Umkristallisation aus 70 %igem Methanol erhält man die reine Verbindung in Form von farblosen Blättchen vom Fp. 92-93°, die durch eintretende Umesterung zwei Methyl-ester-Gruppen enthält. Das gelb-grüne Natrium-Salz ist in Methanol wenig löslich.

Diese Verbindung gibt in Methanol mit Eisen(III)-chlorid eine bleibende, violette Färbung, die auf Zusatz vom Wasser in eine rote Färbung mit violetter Schimmer übergeht.

Analyse:

4,542 mg Subst. 9,391 mg CO₂ 1,592 mg H₂O

9,175 mg Subst. 6,570 mg BaSO₄

C₁₅H₁₂O₆S (320,332) Ber.: C 56,24 ; H 3,78 ; S 10,01

Gef.: C 56,42 ; H 3,92 ; S 9,83

3-Hydroxy-2,5-dicarbomethoxy-thiophen (XLVIII)

Zu 1,78 g (0,01 Mol) Thiodiglycolsäuredimethylester und 1,4 g (~ 0,013 Mol) Glyoxylsäureäthylester in 10 ml Methanol werden bei Raumtemperatur 15 ml 2n methanolische

NaOCH_3 -Lösung zugegeben. Es wird nun 30 Minuten bei $50-55^\circ$ gerührt. Dabei fällt nach und nach ein gelber Niederschlag aus und die Lösung zeigt eine grüne Fluoreszenz. Es wird dann abgekühlt und unter Rühren wird mit conc. HCl auf 100 ml Wasser angesäuert. Es fällt ein dicker, farbloser Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen wird. Nach dem Trocknen bei 80° erhält man so 0,62 g = 28 % auf Thiodiglycolsäuredimethylester berechnete Ausbeute.

Durch Umkristallisation aus 70 %igem Methanol erhält man die reine Verbindung in Form von farblosen Nadeln vom Fp. 111° . In Methanol gibt die Verbindung mit Eisen(III)-chlorid eine blaue Färbung. Der Mischschmelzpunkt mit der von H. Fiesselman und P. Schipprak auf einem anderen Wege erstmals dargestellten Verbindung zeigt keine Schmelzpunktsdepression.

L i t e r a t u r a n g a b e n

- 1.) H.Fiesselmann u. P.Schipprak, Über Oxythiophencarbon-
säureester, I. Mitteilung, Chem. Ber. 87, 835 (1954).
- H.Fiesselmann, P.Schipprak u. L.Zeitler, Über Oxythiophen-
carbonsäureester, II. Mitteilung, Chem. Ber. 87, 841 (1954)
- H.Fiesselmann u. P.Schipprak, Über Hydroxythiophencarbon-
säureester, IV. Mitteilung, Chem. Ber. 89, 1897 (1956).
- 2.) O.Hinsberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 901 (1910)
" " " " " 45, 2413 (1912)
" " " " " 48, 1611 (1915).
- 3.) R.Seka, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 1783 (1925).
- 4.) H.J.Backer u. W.Stevens, Recueil Trav. chim. Pays-Bas
59, 423 u. 899 (1940).
- 5.) E.W.Fager, J. Amer. chem. Soc. 67, 2217 (1945).
- 6.) H.Fiesselmann u. W.Böhm, Chem. Ber. 89, 1902 (1956).
- 7.) Ruhemann u. Stapleton, J. chem. Soc. (London) 77, 1183
(1900).
- 8.) H.Meyer, Dissertation Erlangen (1957).
- 9.) P.Schipprak, Dissertation Erlangen (1955).
- 10.) R.B.Thompson, Amer. Pat. 2553797, C. 1954, 82117.
- 11.) C.F. van Duin, Recueil. Trav. chim. Pays-Bas 45, 345
(1926) und 47, 715 (1928).
- 12.) K.D.Gundermann, Liebigs Ann. Chem. 578, 345 (1952)
" " " " " 588, 167 (1954).
- 13.) C.F.Koelsch, J. Amer. chem. Soc. 52, 2430 (1930).
- 14.) O.Hromatka u. E.Engel, Mh. Chem. 78, 29 (1948).
- 15.) L.Schotte, Ark. Kemi 3, 397 (1951); C.A. 1952, 6595a.

- 16.) B.Groth, Dissertation Uppsala 1926.
- 17.) R.Haberl, F.Grass, O.Hromatka, K.Brauner u. A.Preisinger,
Mh. Chem. 86, 551 (1955).
- 18.) Masaki Ohta, J. Pharm. Soc. Japan 70, 709 (1950); C.A.
1951, 6581b.
- 19.) G.Hesse u. I.Jörder, Chem. Ber 85, 924 (1952).
- 20.) R.Haberl u. O.Hromatka, Mh. Chem. 85, 1088 (1954).
- 21.) M.Thiel, F.Asinger u. K.Schmiedel, Liebigs Ann. Chem.
611, 125 (1958).
- 22.) L.Schotte, Ark. Kemi 5, 533 (1953); C.A. 1954, 9321f.
- 23.) B.Groth, Ark. Kemi 2 Nr.1, 1-63 (1924); C. 1924 I, 1038
C. 1924 I, 1037.
- 24.) H.Pfeiffer, Diplomarbeit Erlangen 1959.
- 25.) F.Thoma, Dissertation Erlangen 1957.
- 26.) F.Arndt u. K.Eistert, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 423 (1940)
Siehe auch H.Henecka, Chemie der β -Dicarbonylverbindungen.
- 27.) Tafel u. Mauritz, Ber. dtsh. chem. Ges. 23, 3474 (1890).
- 28.) L.Schotte, Ark. Kemi 5, 57 (1952); C.A. 1954, 109a.
- 29.) W.Steinkopf u. A.Killingstad, Liebigs Ann. Chem. 532,
288 (1937).
- 30.) L.Vargha u. M.Remengi, J. chem. Soc. (London) 1951, 1068.
- 31.) H.D.Hartough u. A.I.Kosak, J. Amer. chem. Soc. 69, 1012
(1947). Siehe auch H.D.Hartough, Thiophene and its Deriva-
tives, S. 57.
- 32.) H.Fiesselmann u. P.Schipprak, Chem. Ber. 87, 841 (1954).
- 33.) O.Hinsberg, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 905 (1910).

Lebenslauf

Am 10. Mai 1918 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Wilhelm Rose und seiner Ehefrau Emmy, geborene Höttke, in Düsseldorf geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich Ostern 1928 in das Hindenburg Real-Gymnasium zu Düsseldorf ein und legte dort im Februar 1937 die Reifeprüfung ab. Von April 1937 bis Kriegsausbruch leistete ich meine Arbeits- und Wehrdienst-Pflicht ab. Anschließend nahm ich am ganzen Kriege teil und wurde nach dessen Ende im Jahr 1945 als Verwundeter aus französischer Kriegsgefangenschaft entlassen. Im Dezember 1959 heiratete ich die Tochter Eugenie des Kaufmannes Adam Jahns.

Mein Chemiestudium begann ich während eines kurzen Studienurlaubes im Winter 1941 und 1943 an der Technischen Hochschule in Wien. Im Sommer 1946 setzte ich es an der Universität Erlangen fort und legte dort nach einer Unterbrechung meines Studiums von 1949 bis Anfang 1952 im Dezember 1953 die Diplom-Chemiker-Vorprüfung und im Januar 1956 die mündliche Diplom-Chemiker-Hauptprüfung ab. Im Juni 1957 erhielt ich das Diplom.

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für organische Chemie der Universität Erlangen in der Zeit vom April 1956 bis März 1959 angefertigt.

